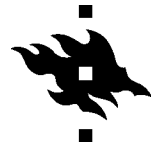


KOIRAN LONKKANIVELEN KASVUHÄIRIÖ KIRJALLISUUSKATSAUS



Eeva Amanda Hooli
Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma
Pieneläinkirurgia
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Helsingin Yliopisto
2020



Tiedekunta - Fakultet – Faculty		Osasto - Avdelning – Department	
Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare – Author			
Eeva Amanda Hooli			
Työn nimi - Arbetets titel – Title			
Koiran lonkkanivelen kasvuhäiriö – kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine - Läroämne – Subject			
Pieneläinten ortopedia			
Työn laji - Arbetets art – Level		Aika - Datum – Month and year	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages
Kirjallisuuskatsaus		Huhtikuu 2020	62
Tiivistelmä - Referat – Abstract			
<p>Lonkkaniveliön kasvuhäiriö eli lonkkaniveldysplasia on usealla koirarodulla esiintyvä perinnöllinen sairaus. Kasvuhäiriön ilmentymiseen ja vakavuuteen vaikuttavat monet ympäristötekijät geneettisen taustan lisäksi. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on kerätä ajankohtaista tietoa lonkkaniveldysplasian taustoista, genetiikasta, hoidosta ja erityisesti sen diagnosoinnista koirilla. Kirjallisuuskatsauksessa käsitellään diagnostisten menetelmien hyötyjä ja heikkouksia lonkkaniveldysplasian seulonnassa.</p> <p>Koiralla on syntyessään normaalit lonkkanivelet, mutta tuntemattomasta syystä lonkkanivelen kehitys häiriintyy. Lonkkaniveldysplasiassa nivel löystyy, nivelpintojen yhdenmukaisuus häviää, lonkkamalja madaltuu ja reisolun pää menettää pyöreän muotonsa. Kasvuhäiriön seurauksena lonkkaniveliin kehittyy nivelrikko. Vaikka ympäristötekijät eivät aiheuta lonkkaniveldysplasiaa, voi niillä olla vaikutusta kasvuhäiriön vakavuusasteeseen. Lihavuuden välttäminen ja kasvuiässä vapaana liikkuminen ovat osoittautuneet vähentävän vakavuusastetta tai lieventävän oireita. Lonkkaniveldysplasian kehittymistä säätelevät useat vuorovaikutuksessa olevat geenit tai geeniryhmät. Tällä hetkellä sairautteen on yhdistetty perimän alueita koiran kromosomeista 01, 09 ja 28.</p> <p>Lonkkaniveldysplasiaa epäiltäessä ortopedisen tutkimuksen yhteydessä suoritetaan Ortolanin koe, jossa pyritään havaitsemaan mahdollinen reisolun pään sijoittamismeno lonkkamaljasta. Negatiivinen Ortolanin koe ei kuitenkaan aukottomasti poissulje kasvuhäiriön mahdollisuutta, jonka vuoksi suositellaan röntgenkuvantamista. Lonkkaniveldysplasian seulonnassa käytetään lähes yksinomaan röntgenkuvantamista. Röntgenkuvista arvioidaan lonkkaniveliön löysyyttä, nivelpintojen yhdenmukaisuutta ja nivelrikkomuutoksia. Tällä hetkellä käytetyin kuvantamismenetelmä maailmanlaajuisesti on lonkkaniveliön röntgenkuvaus äärijoennuksessa. Kuvantamisasento kuitenkin vähentää todellista lonkkaniveliön löysyyttä ja vaikeuttaa sen arvioimista. Lonkkaniveldysplasian ja lonkkaniveliön löysyyden arvioimiseen on kehitetty useita muita mittausmenetelmiä: luotettavimmaksi tämän hetkisen tiedon mukaan on arvioitu Pennsylvanian Yliopiston kehittämä PennHIP-menetelmä. Siinä äärijoennuskuvasta arvioidaan nivelrikon astetta, puristuskuvasta lonkkamaljan ja reisolun pään yhdenmukaisuutta sekä lonkkamaljan syvyyttä ja loitonnuksuvasta maksimaalista lonkkanivelen passiivista löysyyttä. PennHIP-menetelmän rajoitteena on sidonnaisuus sen kehittämiseen organisaatioon: vain sertifioitunut eläinlääkärit saavat ottaa kyseisen menetelmän kuvia. PennHIP-menetelmän rinnalle on kehitetty Vezzonin muunneltu loitonnustekniikka, joka voisi olla hyvä vaihtoehto vakiinnuttaa esimerkiksi Suomessa.</p> <p>Koiran kasvuiässä diagnosoitua lonkkaniveldysplasiaa voidaan hoitaa kirurgisilla toimenpiteillä, jos nivelrikkoa ei ole vielä kehittynyt. Häpyluuliitoksen lämpöluudutuksella ja lonkkamaljakoiden kääntöleikkauksella pyritään saamaan reisolun päät tiiviimmin lonkkamaljojen sisään, mutta rajoituksena pidetään niiden aikaista suorittamista. Aikuisella yksilöllä lonkkaniveldysplasian aiheuttamaa nivelrikkoa hoidetaan kipua lievittäville lääkkeille ja painonhallinnalla. Vaikeasta nivelrikosta tai kipuoireista kärsiville yksilöille joudutaan turvautumaan tekonivelleikkaukseen tai reisolun pään ja kaulan poistoon.</p> <p>Tämän kirjallisuuskatsauksen pohjalta on perusteltua vakiinnuttaa äärijoennuskuvauksen rinnalle jokin lonkkaniveliä loitontava kuvantamismenetelmä. Erityisesti lievistä tai kohtalaisesta lonkkaniveldysplasiasta kärsivät yksilöt voivat jäädä diagnosoimatta äärijoennuskuvista. Lisää tutkimustietoa tarvitaan koirien lonkkaniveliön kuvantamiseen soveltuvimmasta iästä, genetiikasta sekä ympäristötekijöiden vaikutuksesta sairauden ilmentymiseen ja vakavuusasteeseen.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
Koiran lonkkaniveldysplasia, lonkkanivelen kasvuhäiriö, äärijoennuskuvat, PennHIP-menetelmä, seulonta, jalostus			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s)			
Työn johtaja: Outi Vapaavuori			
Työn ohjaaja: Ella Söderlund			

1 JOHDANTO	1
2 LONKKANIVELEN ANATOMIA	2
3 ETIOLOGIA	5
3.1 Nivelen anatomiset ja fysiologiset tekijät	5
3.1.1 Nivelen löysyys	6
3.1.2 Osittainen sijoiltaanmeno	7
3.1.3 Nivelrikko	9
3.2 Genetiikka	10
3.2.1 Periytyminen	10
3.2.2 Jalostusvalinta	10
3.3 Ympäristötekijät	12
3.3.1 Ruokinta	12
3.3.2 Hormonitoiminta	14
3.3.3 Liikunta	14
4 ESIINTYVYYS	17
5 KLIINISET OIREET	18
6 DIAGNOSTISET MENETELMÄT	20
6.1 Ortopedinen tutkimus	20
6.1.1 Ortolanin koe	20
6.1.2 Bardensin koe	22
6.2 Röntgenkuvantaminen	22
6.2.1 Ääriojennuskuvaus	23
6.2.2 PennHIP-menetelmä	26
6.2.3 Vezzonin muunneltu loitonnotekniikka	27
6.2.4 Dorsolateraalinen subluksaatio	28
6.2.5 Flückigerin subluksaatioindeksi	29
6.3 Ultraäänitutkimus	29
6.4 Tietokonetomografiatutkimus ja magneettikuvaus	29
6.5 Genotyyppaus ja geeniehdokkaat	30
7 HOITOVAIHTOEHDOT	32
7.1 Konservatiivinen hoito	32
7.2 Kirurginen hoito	33
8 POHDINTA	36
9 KIITOKSET	42
10 LÄHDELUETTELO	43

TERMINOLOGIAA

Alleeli – saman geenin vaihtoehtoisia muotoja, joita on kullakin yksilöllä kaksi

Anionivaje – hapon kertymisestä aiheutuva seerumin (veren soluton osa) kloridi- ja bikarbonaattianionien tavallista suurempi mitattu vaje verrattuna natrium- ja kaliumkationeihin

Ataktinen - tahdonalaisten lihasten keskushermostoperäinen yhteistoimintahäiriö; hapuilu, haparointi

Distaalinen – kaukana kehosta, pois päin ruumiista

DHA – dokosaheksaanihappo, joka kuuluu omega-3-rasvahappoihin

Dorsaalinen – selänpuoleinen

Dysplasia – kasvuhäiriö, kehityshäiriö

Endogeeninen – sisäsyntyinen

Endokondraalinen – rustonsisäinen

EPA – eikosapentaeenihappo, joka kuuluu omega-3-rasvahappoihin

Frontaalitaso – nuolitasosta ja vaakatasosta suorakulmaisesti poikkeava pystysuora taso, joka jakaa kehon etu- ja takaosaan

Etiologia – sairauden syy

Haplotyyppi – samassa kromosomissa lähekkäin sijaitsevien geenien ryhmä, jotka periytyvät yhdessä

Homotsygootti – samaperintäinen: kromosomeissa molemmat vastingeenit eli alleelit ovat samanlaisia

Hypertrofinen osteodystrofia – kasvun aikainen pitkien putkiluiden kasvulinjojen verenkiertohäiriö, joka johtaa hidastuneeseen luutumiseen

Kaudaalinen – hännänpuoleinen

Kraniaalinen – päänpuoleinen

Lateraalinen – kaukana keskitasosta, sivunpuoleinen, sivulla sijaitseva

Mediaalinen – keskitason puolella sijaitseva, sisäpuolinen

Osteoklasti – yksi neljästä luusolusta; monosyytti-magrofagilinjan solu, joka syö luukudosta

Osteokondroosi – luu-rustokasvuhäiriö; ryhmä kasvuikäisen luuston kehityshäiriöitä, jossa rusto ja sen alainen luu irtoavat paikallisesti

Osteotomia - luun katkaisu sen asennon tai muodon muuttamiseksi

Panosteitti – kasvun aikana ilmenevä luusairaus; jokaisen luun osan steriili tulehdus

Patogeneesi – sairauden synty ja kehitys

Patologinen – sairaalloinen, epänormaali

Proksimaalinen – lähellä kehoa, ruumiiseen päin

Prominentti – esiin työntyvä, ulkoneva, huomiota herättävä

Pronaatio – sisäänkierto

Proteglykaani – yhdistettä, joissa valkuaisyttimeen on liittynyt runsaasti glykosaminoglykaaniketjuja, tekevät mm. sidekudoksen perusaineen ja nivelvoiteen eritteet limaisen sitkeiksi

Samaperintäinen – katso homotsygootti

Sekvensointi (geenin) – DNA:n nukleotidijärjestyksen määrittäminen

SNP eli snippi – yhden emäksen monimuotoisuus (englanniksi *single nucleotide polymorphism*)

Subluksaatio – osittainen sijoiltaan meno, ruumiinosan epänormaali paikaltaan siirtyminen

Sytokiini – solujen välisen viestinnän välittäjäaine

Ventraalinen – vatsanpuoleinen

1 JOHDANTO

Lonkkanivelien kasvuhäiriö eli lonkkaniveldysplasia on usealla koirarodulla esiintyvä perinnöllinen sairaus. Kasvuhäiriön ilmentymiseen vaikuttavat useat ympäristötekijät geneettisen taustan lisäksi (Kealy ym. 2000, Mäki ym. 2004, Sallander ym. 2006, Silvestre ym. 2007). Syntyessään koiralla on normaalit lonkkanivelet, jonka jälkeen lonkkamaljan ja reisiluun pään muotoutuminen häiriintyy kasvun aikana (Riser 1975). Kasvuhäiriö johtaa lopulta nivelrikkoon (Risler ym. 2009, Olson ja Carlson 2017). Lonkkaniveldysplasiaa voidaan hoitaa joissain tapauksissa kirurgisesti, mutta osa omistajista päätyy silti eutanasiaan korkeiden kustannusten ja nivelrikon konservatiivihoidon huonon vasteen vuoksi (Olmstead ym. 1983, Moore ym. 2001, Hara ym. 2002, Dueland ym. 2010).

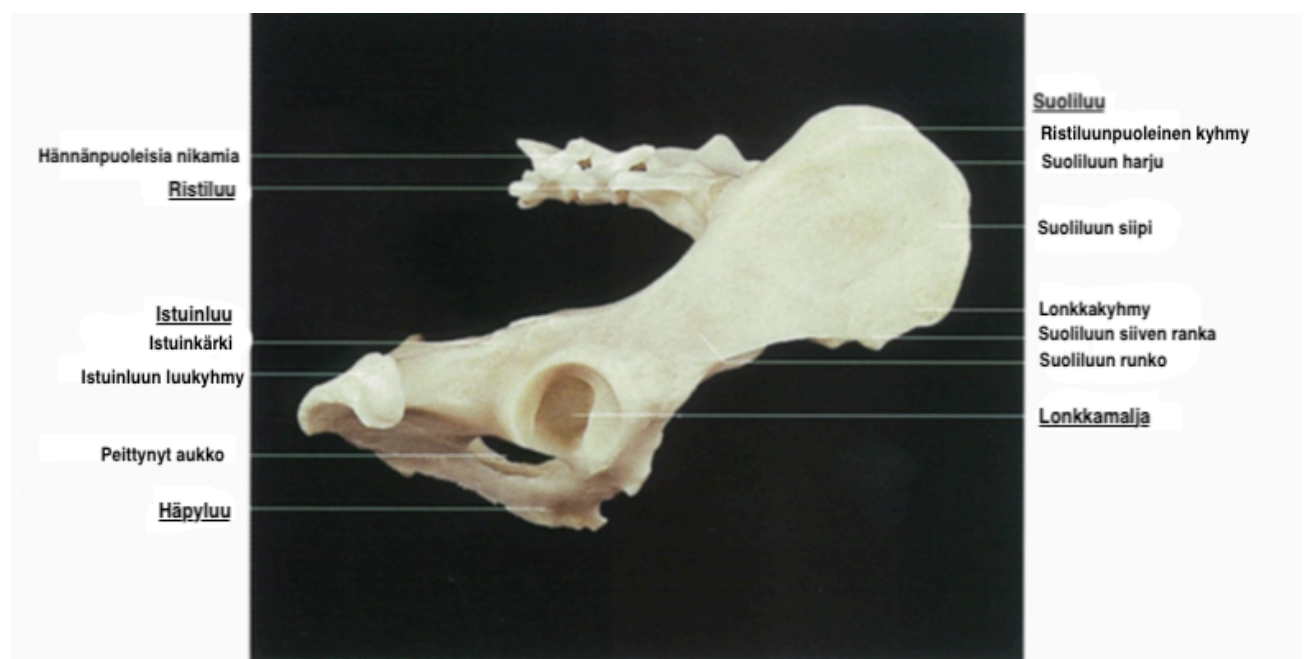
Lonkkaniveldysplasian diagnosoiminen, hoitosuositukset ja geneettinen tausta ovat edelleen kiistanalaisia, vaikka tutkimuksia on tehty lähes 80 vuoden ajan (Smith ym. 2017). Sairaiden koirien seulonnassa on käytetty perinteisesti kliinistä tutkimusta ja röntgenkuvantamista, mutta nykyisin voidaan hyödyntää myös tietokonetomografiatutkimusta ja magneettikuvausta. Röntgenkuvista arvioidaan lonkkanivelien löysyyttä, nivelpintojen yhdenmukaisuutta ja nivelrikkomuutoksia (Riser 1962, Powers ym. 2004, Sbazo ym. 2007, Runge ym. 2010). Tällä hetkellä ympäri maailman lonkkaniveldysplasian seulonnassa käytetään lähes yksinomaan lonkkien ääriojennuksessa otettuja röntgenkuvia. Kuvantamismenetelmä vähentää kuitenkin todellista lonkkanivelien löysyyttä ja vaikeuttaa sen arvioimista (Heyman ym. 1993). Ääriojennus aiheuttaa reisiluun pään kautta puristusvoiman vasten lonkkamaljaa ja jalkojen sisäänkierto tiukentaa nivelkapselia, sillä arvosteltavissa ääriojennuskuvissa polvilumput tulee olla keskellä uraansa (Heyman ym. 1993).

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on kerätä ajankohtaista tietoa lonkkaniveldysplasian esiintymiseen vaikuttavista tekijöistä, genetiikasta ja erityisesti sen diagnostisesta kuvantamisesta koirilla. Kirjallisuuskatsauksessa käsitellään diagnostisten menetelmien hyötyjä ja heikkouksia lonkkaniveldysplasian seulonnassa.

2 LONKKANIVELEN ANATOMIA

Koiran lantio koostuu kahdesta symmetrisestä lonkkaluusta, jotka liittyvät toisiinsa vatsanpuoleisesti häpyliitoksessa (*symphysis pelvina*) ja niveltyvät ylhäältä ristiluun kanssa (kuva 1) (Liebich ym. 2013). Aikuisella eläimellä lonkkaluu koostuu kolmesta toisiinsa sulautuneesta luusta: suoli-, istuin- ja häpyluusta (*os ilium, ischium* ja *pubis*) (kuva 1). Näiden kolmen luun rungot muodostavat nivelkuopan, lonkkamaljan (*acetabulum*), jossa reisiluun niveltyy lantioon (kuva 1) (Liebich ym. 2013). Lonkkamalja koostuu sileästä kuunsirpin muotoisesta reisiluun pään kanssa kosketuksissa olevasta nivelpinnasta (*facies lunata acetabuli*) sekä lonkkamaljan kuopasta keskellä (*fossa acetabularis*). Tähän kuoppaan kiinnittyy myös reisiluun päästä lähtevä nivelen sisäinen nivelside (*ligamentum capitis ossis femoris*) (kuva 2) (Liebich ym. 2013). Se on nivelnesteen peittämä, mutta ei osallistu painonkantoon. Suurilla koirilla nivelside on noin 1,5 cm pitkä ja 5 mm leveä (Evans ja de Lahunta 2013).

Reisiluun voidaan jakaa kolmeen osaan: päähän, varteen ja polvenpuoleiseen osaan (kuva 2). Reisiluun lonkkamaljanpuoleinen osa kaareutuu keskustaan päin ja sen kärkeen muotoutuu ulkoneva reisiluun pää, jonka muoto muistuttaa pallonpuoliskoa. Pallomainen osa niveltyy lonkkamaljan nivelpinnan kanssa. Keskellä pallonpuoliskoa sijaitsee lovi, josta reisiluunpään nivelside lähtee kohti lonkkamaljan pohjaa (kuva 3) (Liebich ym. 2013).

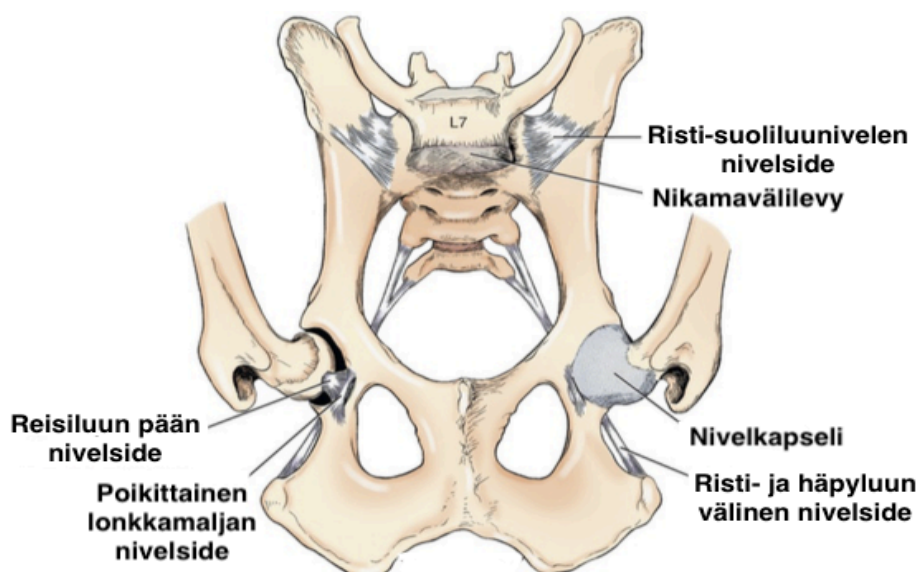


Kuva 1. Lonkkaluut, ristiluu ja hännänpuoleisia nikamia. Vasen ulkosivu (muokattu kuvasta Liebich ym. 2013).



Kuva 2. Koiran vasemman reisiluun luiset rakenteet. A: päänpuoleinen kuvakulma ja B: hännänpuoleinen kuvakulma (muokattu kuvasta Liebich ym. 2013).

Reisiluun päätä ja vartta erottaa toisistaan reisiluun kaula, jonka pituus on noin reisiluun pään halkaisijan luokkaa. Kaulaa tukee ulkosivulla suuri sarvennoinen (*trochanter major*), joka muistuttaa pyramidin muotoa ja johon kiinnittyy muun muassa pakaralihaksia (kuva 2). Suuresta sarvennoisesta keskustaa kohti reisiluun varren takapinnalle muotoutuu pieni sarvennoinen (*trochanter minor*) (kuva 2). Suuri ja pieni sarvennoinen yhdistyvät matalalla harjanteella (*crista intertrochanterica*) (kuva 2). Harjanteeseen kiinnittyy yksi pakaralihas (*musculus quadratus femoris*) ja pieneen sarvennoiseen lonkankoukistajalihas (*musculus iliopsoas*) (Evans ja de Lahunta 2013).



Kuva 3. Lantion alueen nivelsiteet. Vatsanpuoleinen kuvakulma (muokattu kuvasta Evans ja de Lahunta 2013).

Lonkkanivelen nivelontelo on tilava ja sen pallo-kuoppa-rakenne mahdollistaa myös kiertoliikkeen, vaikka ojennus ja koukistus ovatkin pääliikesuunnat. Nivelkapseli kiinnittyy sisäsivulta lonkkamaljan reunasta ja ulkosivulta noin senttimetrin reisiluun päästä kaulan puolelle (kuva 3) (Evans ja de Lahunta 2013). Tärkeimpinä lonkkanivelen vakauttajina toimivat reisiluun pään nivelside, nivelkapseli yhdessä nivelnesteen kanssa sekä lonkkamaljan yläreuna (Evans ja de Lahunta 2013, Wardlaw ja McLaughlin 2017). Toissijaisina vakauttajina toimivat nivelnesteen omasta painovoimasta aiheutuva paine sekä lonkkaniveltä ympäröivät lihakset (Wardlaw ja McLaughlin 2017).

3 ETIOLOGIA

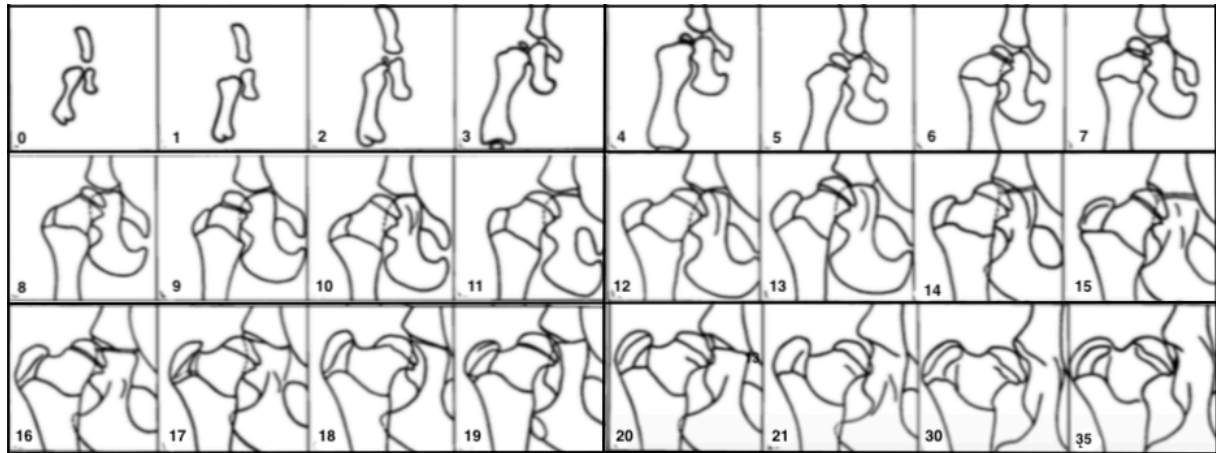
3.1 Nivelen anatomiset ja fysiologiset tekijät

Koirien lonkkaniveldysplasian aiheuttaja on edelleen epäselvä. Suuri joukko geenejä yhdessä ympäristötekijöiden kanssa vaikuttavat kasvuhäiriön syntyyn, vaikka tarkat geneettiset tekijät ovat vielä selvittämättä (Kealy ym. 1993, Kealy ym. 2000, Krontveit ym. 2012, Mikkola ym. 2019b). Fenotyyppi tarkoittaa yksilössä havaittavia ominaisuuksia, jotka ovat perimän ja ympäristön yhteisvaikutuksen aikaansaamia. Perimältään lonkkaniveldysplasialle alttiilla yksilöllä havaitaan lonkkanivelien löysyyttä (Smith ym. 2017). Pelkkä nivelen löysyyden tarkastelu ei ole kuitenkaan osoittautunut tarpeeksi tarkaksi selittämään koko kasvuhäiriön mekanisme. On havaittu esimerkiksi suuria yksilö- ja rotukohtaisia eroja nivelen löysyyden vakavuuden ja sen seurauksena myöhemmin kehittyvän nivelrikon välillä (Ginja ym. 2009, Sarierler ja Bellek 2017).

Koirilla on syntyessään normaalit lonkkanivelet. Syntymän jälkeen kasvu jatkuu normaalina, jos lonkkamaljan ja reisiluun pään yhdenmukaisuus säilyy (Riser 1975). Ensimmäisiä muutoksia lonkkanivelen uudelleenmuotoutumisesta kudostasolla on havaittu jo seitsemän viikon ikäisillä pennuilla (Riser 1975). Terveillä yksilöillä niveleen kohdistuvat voimat jakautuvat tasaisesti painonkannossa koko nivelpinnan ja lihasten kesken. Sairailla yksilöillä nivelen löysyyden ja reisiluun pään sijoiltaanmenon vuoksi voimat kohdistuvat liian pistemäisesti muun muassa lonkkamaljan yläreunaan. Ympäröivät lihakset yrittävät alkuvaiheessa estää epänormaalia liikettä pitäen reisiluun pään paikallaan (Smith ym. 2017). Lonkkamaljan muuttuessa liian matalaksi alkaa reisiluun pää mennä sijoiltaan lihasten tuesta huolimatta (Smith ym. 2017). Epänormaalien voimasuhteiden vuoksi reisiluun pään ja lonkkamaljan yhdenmukaisuus vähenee, sillä kasvun aikana näiden muovautuminen on suurinta (Riser 1975). Tämä johtaa lonkkamaljan madaltumiseen ja laajenemiseen sekä reisiluun pään pyöreän muodon häviämiseen (kuva 4) (Riser 1975, Risler ym. 2009).

Kasvulevyjen luutumisen häiriöitä on ehdotettu altistavaksi tekijäksi lonkkaniveldysplasialle (Riser 1975, Madsen ym. 1991). Lonkkamaljan luutumiskeskuksen kasvulevy sulkeutuu koirilla 4–5 kuukauden iässä, mutta reisiluun pään kasvulevy sulkeutuu vasta 9–11 kuukauden iässä

(Riser 1975). Lonkkaniveldysplasiaa sairastavilla yksilöillä on havaittu viivästynyttä reisiluun pään kasvulinjan luutumista (Madsen ym. 1991, Todhunter ym. 1997).



Kuva 4. Lonkkanivelen kasvuhäiriön kehitys syntymästä 35 viikon ikään asti. Numero kuvastaa koiran ikäviikkoa. Normaalisssa kasvussa reisiluun pää ja lonkkamalja muotoutuvat yhdenmukaisiksi, jolloin puolipallon muotoinen reisiluun pää istuu tiiviisti kuppimaiseen lonkkamaljaan. Lonkkanivelen kasvuhäiriössä lonkkamalja madaltuu ja reisiluun pää menettää pyöreän rakenteensa (muokattu kuvasta Riser 1975).

3.1.1 Nivelen löysyys

Lonkkanivelen löysyyttä pidetään merkittävimpana tekijänä lonkkaniveldysplasian sairauden kulussa (Smith ym. 2017). Passiivinen lonkkanivelen löysyys on mahdollista havaita tunnustelemalla tai rauhoituksessa otetuissa röntgenkuvissa ilman, että koiralla on selviä oireita tai puutteita liikkeessä (Chalman ja Butler 1985, Smith ym. 2017). Toiminnallinen löysyys taas on patologinen tila, joka ilmenee jalan painonkannossa reisiluun pään osittaisena sijoiltaanmenona ja aiheuttaa poikkeavia niveleen kohdistuvia voimia (Smith ym. 1993). Todellista toiminnallista löysyyttä ei ole mahdollista mitata suoraan, vaikka se olisikin informatiivisempi kuin tällä hetkellä käytettävän passiivisen löysyyden arviointi ja mittaaminen (Smith ym. 1993, Broeckx ym. 2018).

Lisääntyneen nivelnesteiden määrän on havaittu olevan yhteydessä nivelen löysyyteen ja päin vastoin (Lust ja Summers 1981, Smith ym. 1997). Normaalisti nivelessä on vain vähän nivelnestettä. Lonkkaniveldysplasiaa sairastavilla koirilla on havaittu todistetusti lisääntyntä nivelnesteiden määrää, minkä vuoksi Ginja ym. (2009) ovat epäilleet sitä yhdeksi sairauden

osatekijäksi. On kuitenkin epäselvää, onko sairailta koirilla tai eläimillä lisääntynyt nivelnesteiden määrä ensisijainen syy, vai onko kyse tulehduksellisesta sekundaarimuutoksesta löysyyden seurauksena (Reimann ym. 1989, Ginja ym. 2009). Nivelnesteitä tuotetaan verestä suodattamalla: endoteelisolujen, sidekudoksen ja nivelkalvoa reunustavien solujen eli synoviosyyttien avulla (Olson ja Carlson 2017). Kuitenkaan ei ole tunnettua aktiivista systeemiä, jonka avulla nivelnesteiden tasapainoa ylläpidettäisiin, vaan nivelneste poistuu nivelpussin sisäisten verisuonien ja imusuonien kautta (Reimann ym. 1989, Olson ja Carlson 2017). Tulehdukselliset muutokset saavat aikaan nivelnesteessä lisääntyneen proteiinien määrän. Lisääntynyt paine nivelessä saa synoviosyytit litistymään, solujen välisen tilan kasvamaan ja tämän seurauksena läpäisevyyden lisääntymään nivelkapselissa, joka taas lisää nivelnesteiden määrää entisestään (Al-Haboubi ja Zeitlin 1992, Olson ja Carlson 2017).

Eri kollageenityyppien suhde määrää pääasiassa nivelkapselin kestävyys ja erityisesti kollageeni 1:n on todettu vaikuttavan kapselin vahvuuteen (Grant ja Prockop 1972). Ihmisillä lonkkaniveldysplasian syynä on todettu epänormaali kollageenimuodostus (Skirving ym. 1984), jonka vuoksi sitä oletettiin myös koirilla (Smith ym. 2017). Kollageenien 1 ja 3 suhdetta nivelkalvolla on verrattu terveiden ja lonkkaniveldysplastisten koirien välillä, mutta tilastollisesti merkitsevää eroa ei havaittu. Kollageenien suhdelukujen eroa ei voida siis pitää ensisijaisena lonkkaniveldysplasian syynä koirilla (Madsen ym. 1994).

Lonkkamaljan kaltevuudella (englanniksi *acetabular slope*) voi olla vaikutusta lonkkanivelen kehitykseen yhdessä nivelen löysyyden kanssa, mutta sen mittaustavat eivät ole vakiintuneita ja tutkimustieto on vielä riittämätöntä (Gatineau ym. 2012). Lisäksi on epäselvää, onko lonkkamaljan kaltevuus yksi ensisijainen tekijä vai seurausta lonkan löysyydestä ja virheellisestä painonkannosta nivelessä (Gatineau ym. 2012).

3.1.2 Osittainen sijoiltaanmeno

Lonkkanivelen löysyyden ja lonkkamaljan mataluuden vuoksi reisiluun pää alkaa jossain vaiheessa mennä pois paikoiltaan lonkkamaljasta (Riser 1975, Smith ym. 2017). Perinteisesti on ajateltu, että reisiluun pään subluksaatio eli osittainen sijoiltaanmeno tapahtuu lonkkaniveldysplastisella koiralla painonkannossa. Jos lonkkaniveldysplasiassa olisi kyse painonkannossa tapahtuvasta sijoiltaanmenosta, tulisi rustovaurioiden sijaita enemmän päänpuolella samassa linjassa suurimman työntövoiman kanssa (Smith ym. 2017).

Tämän hetkisen teorian mukaan alkuvaiheessa epänormaalit voimasuhteet lonkkanivelessä aiheuttavat venytystä nivelkapseliin. Niveltä ympäröivät lihakset supistuvat aistinsolujen havaitessa nivelkapselin epänormaalin venytyksen. Tällä pyritään säilyttämään nivelpintojen yhdenmukaisuus. Venytys ja mikroropeämät nivelkapselissa lisäävät nivelnesteen määrää, jolloin nivel löystyy entisestään. Reisiluun pään sijoiltaanmeno ilmenee liikkeen aikana jalan heilahduksessa. Kun reisiluun pää on pois paikoiltaan jalan laskeutuessa maahan, palautuu reisiluun pää traumaattisesti takaisin lonkkamaljaan. Tämä aiheuttaa suurimmat vauriot nivelrustoihin (Smith ym. 2017). Reisiluun pään sijoiltaanmeno aiheuttaa mekaanista rasitusta myös lonkkamaljan yläreunaan (Riser 1975). Koirilla lonkkanivelien nopeimman kasvun vaihe sijoittuu 3–8 kuukauden ikään, jolloin epänormaalit liikeradat nivelessä tänä aikana ovat merkittävä riski lonkkaniveldysplasialle geneettisesti ja muilla tavoin altistuneelle yksilölle (Riser 1975, Todhunter ym. 1997, D' Amico ym. 2011).

Reisiluun inkliinaatiokulma (kuva 5) on biomekaanisesti tärkeä voimien välittäjä reisiluun ja lonkkamaljan välillä (Sarierler 2004). Inkliinaatiokulmalla ja koirien lonkkaniveldysplasialla ei ole kuitenkaan todettu yhteyttä. Sarierler (2004) totesi, ettei lonkkaniveldysplasiaa sairastavien ja terveiden koirien inkliinaatiokulmissa ole tilastollisesti merkitsevää eroa.



Kuva 5. Reisiluun inkliinaatiokulma (RI) on reisiluun kaulan ja varren välinen kulma frontaalitasossa (muokattu kuvasta Sarierler 2004).

3.1.3 Nivelrikko

Nivelrikko on niveltä rappeuttava hitaasti etenevä sairaus. Siinä nivelessä vallitsee lievä steriili tulehdustila, jossa nivelrusto vaurioituu, nivelruston alainen luu kalkkeutuu ja nivelen pinnoille muodostuu luupiikkejä (Johnston 1997, Bijlsma ym. 2011). Nivelrikkoa esiintyy idiopaattisena eli ilman alla olevaa syytä tai jonkin toisen nivelsairauden seuraksena (Clements ym. 2006). Koirilla nivelrikon taustalla on lähes aina jokin alla oleva nivelsairaus kuten lonkkaniveldysplasia (Clements ym. 2010). Lonkkaniveldysplasiaa sairastavien koirien nivelrikon on ajateltu kehittyvän kahdessa vaiheessa: ensin ennen kahden vuoden ikää ja jälkeenpäin vanhemmalla iällä, mutta nykykäsityksen mukaan sairauden kehitys tapahtuu lineaarisesti (Smith ym. 2012).

Ensimmäiset biokemialliset muutokset nivelrikon kehittymisessä tapahtuvat proteoglykaanien vähenemisessä, jonka seurauksena varhaiset rustovauriot alkavat näkyä ruston kollageenien rispaantumisenä (Gryn timerpas ym. 1994, Olson ja Carlson 2017). Lopulta rustoon kehittyy suurempia vaurioita ja osa nivelpinnasta voi olla täysin ilman rustoa, jolloin alla oleva luu paljastuu (Gryn timerpas ym. 1994). Mikromurtumat luun pinnalla aiheuttavat luun kovettumista ja kipua, jolloin koira yrittää siirtää painonkantoaan jäljelle jääneisiin rustoalueisiin (Havdrup ym. 2009). Tämä lisää näiden alueiden kuormitusta ja edesauttaa rappeutumista (Goldring ja Goldring 2010). Tulehdustila kehittyy tulehdusvälittäjäaineiden myötä kuolleista rustosoluista sekä makrofagien, lymfosyyttien ja plasmaselujen toiminnasta (Benito ym. 2005, Fujita ym. 2006). Lisääntyneestä nivelkalvon ärsytyksestä, välittäjäaineiden ja kasvutekijöiden toiminnasta johtuen nivelen reunoille alkaa muodostua luupiikkejä (Olson ja Carlson 2017). Näiden tapahtumien seurauksena lonkkanivelessä lonkkamalja ja reisiluun pää laajenevat ja madaltuvat (Riser 1975, Risler ym. 2009). Pitkälle edenneessä nivelrikossa havaitaan myös nivelkapselin sidekudostumista ja reisiluun pään nivelsiteen paksuuntumista (Riser 1975). Nivelrikon muutokset ovat palautumattomia, eikä sairauteen ole spesifistä hoitoa. Pahimmassa tapauksessa nivelrikon aiheuttamat oireet johtavat eutanasiaan (Moore ym. 2001, Bonnet ym. 2005).

3.2 Genetiikka

3.2.1 Periytyminen

Tämän hetkisen tietämyksen mukaan koirien lonkkaniveldysplasian periytyminen on polygeeneettistä eli sairauden kehittymistä säätelevät useat vuorovaikutuksessa olevat geenit yhdessä ympäristötekijöiden kanssa (Kealy ym. 2000, Bartolomé ym. 2015, Mikkola ym. 2019a, Mikkola ym. 2019b). Lonkkaniveldysplasian periytymismalli on osoittautunut monimutkaisemmaksi (Sánchez-Molano ym. 2014) kuin perinteiset vallitseva ja peittyvä periytyminen (Bartolomé ym. 2015). Vallitsevassa periytymisessä virheellinen geeni tarvitaan vain toiselta vanhemmalta ja peittyvässä periytymisessä molemmilta (Falconer ja Mackay 1996).

Sairauden tai kehityshäiriön ilmentymiseen vaikuttavaa genotyyppistä osaa kuvataan symbolilla h^2 = periytyvyys. Tämä on määritelty geneettisen muuntelun ja koko fenotyyppisen muuntelun suhteena ($h^2 = V_g/V_p$). Periytyvyys 1,0 tarkoittaa, että kyseinen tila tai piirre on pelkästään geenien säätelemä huolimatta ympäristötekijöistä. Arvo 0 taas tarkoittaa, ettei kyseisellä piirteellä ole geneettistä alkuperää ollenkaan (Falconer ja Mackay 1996). Mitä suurempi periytyvyys (h^2) tutkitulle ominaisuudelle saadaan, sitä suurempi geneettinen parannus voidaan jalostuksella saavuttaa (Falconer ja Mackay 1996).

Lonkkaniveldysplasian on arvioitu olevan periytyvyydeltään välillä 0,18–0,74 (Zhu ym. 2009) ja suurin osa tutkimuksista on osoittanut alle 0,5 arvoja (Wood ym. 2002, Janutta ym. 2008, Stock ym. 2011, Lewis ym. 2013). Lonkkanivelen löysyydelle todettiin kuitenkin joissain määrin suurempi periytyvyys, jos löysyyttä arvioitiin loitonnuskuvista eikä ääriojennuskuvista (Ginja ym. 2008, Paster ym. 2005). Lonkkanivelen löysyyden periytyvyudeksi on todettu saksanpaimenkoirilla ja labradorinnoutajilla 0,46; kultaisillanoutajilla 0,64 sekä estrelanvuoristokoirilla 0,85 (Ginja ym. 2008, Zhang ym. 2009). Näissä tutkimuksissa lonkkanivelen löysyyden arvioimiseen käytettiin loitonnuskuvia. Lonkkien löysyyttä arvioidaan röntgenkuvien avulla erilaisin menetelmin.

3.2.2 Jalostusvalinta

Populaatiossa yksilöiden fenotyyppi, joka pärjää paremmin vallitsevissa oloissa muihin yksilöihin verrattuna aiheuttaa valintapaineen populaatioon (Falconer ja Mackay 1996).

Laskennallinen valintapaine saadaan laskemalla ero jalostukseen käytettävien yksilöiden fenotyypin ja populaation yleisen fenotyypin välillä. Odotettu geneettinen muutos jälkeläisten fenotyypissä (ΔG) voidaan laskea seuraavasti: $\Delta G = h^2 x$, jossa x on jalostukseen käytettävien yksilöiden keskiarvo vähennettynä populaation keskiarvolla. Odotettu geneettinen muutos on siis riippuvainen ominaisuuden periytyvyydestä ja valintapaineen suuruudesta (Falconer ja Mackay 1996). Mitä pienempi periytyvyyden luku on, sitä vähemmän voidaan havaita geneettistä parannusta. Myöskin populaation keskiarvon ja jalostukseen valittavien yksilöiden erot pienenevät joka sukupolvessa valitun ominaisuuden suhteen, jonka vuoksi valintapaine pienenee ajan myötä (Falconer ja Mackay 1996, Zhang ym. 2009, Smith ym. 2017).

Perinteisesti valinnan perusteena jalostuksessa on käytetty lonkkaluokitusta, jossa lonkkanivelet on röntgenkuvattu lonkkien ääriojennuksessa. Tämän ei ole kuitenkaan todettu tuottavan tarpeeksi geneettistä parannusta populaatiossa (Leppänen ym. 2000, Zhang ym. 2009). Suomalaistutkimuksessa, jossa tarkasteltiin saksanpaimenkoirien lonkkaluokitusta vuosina 1985–1997 havaittiin, ettei subjektiivisella lonkkaluokituksella jalostuksen perusteena ole tapahtunut ollenkaan geneettistä parannusta (Leppänen ym. 2000). Iso-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa seurattiin kuuden rodun lonkkanivelten kehitystä kahtena ajanjaksona ja merkittävää kehitystä parempaan ei havaittu (Willis 1997). Esimerkiksi siperianhuskyn kohdalla tilanne jopa huononi (Willis 1997). Vuonna 2013 Lewis ym. totesivat myös siperianhuskien tilanteen huonontuneen jonkin verran, mutta muiden tutkittujen rotujen kohdalla hieman parannusta. Siperianhuskilla on muihin rotuihin verrattuna erittäin vähän lonkkaniveldysplasiaa. Tilanteen huononemisen on ajateltu johtuvan rodun lisääntyneestä suosiesta lemmikki- ja näyttelykoirana aiemman rekikoiratarkoituksen rinnalla (Lewis ym. 2013). Mahdollisia syitä lonkkaniveldysplasian säilymiselle ovat esimerkiksi valinnan puute tai se, että jalostuksessa käytetyt piirteet ovat liian epäspesifisiä (Leppänen ym. 2000, Zhang ym. 2009). Yksi syy voi olla myös se, ettei sairauden taustalla olevia mekanismeja tunneta tarpeeksi hyvin (Leppänen ym. 2000, Zhang ym. 2009).

Yksilöiden valinnan rinnalle on kehitetty laskennallinen jalostusarvo (englanniksi *estimated breeding value, EBV*), jonka on todettu tuottavan nopeampaa edistystä lonkkaniveldysplasian esiintyvyyden vähentämisessä (Lewis ym. 2013, Sánchez-Molano ym. 2014, Oberbauer ym. 2017). Jalostusarvo on arvio, jonka perusteena käytetään yksilön omaa sekä sukulaisten ja mahdollisten jälkeläisten lonkkaluokituksia. Tämä antaa kokonaisvaltaisemman kuvan kuin pelkästään yksilön omat terveystulokset (Oberbauer ym. 2017). Jo Leppänen ym. (2000)

totesivat, että jalostusarvolle tulisi antaa suurempaa painoarvoa jalostuksessa. Leighton ym. (2019) saivat tilastollisesti merkitsevää parannusta käyttämällä jalostusarvoa valinnan perusteena. Jalostusarvojen muodostamiseen käytettävillä ominaisuuksilla tulisi olla mahdollisimman korkea periytyvyys (Zhang ym. 2009).

3.3 Ympäristötekijät

Vaikka perimällä on suurin vaikutus lonkkanivedysplasian kehittymiseen, voivat ympäristötekijät vaikuttaa kasvuhäiriön vakavuusasteeseen (Kealy ym. 2000, Sallander ym. 2006, Krontveit ym. 2012). Voimakas ruokinta, nopea kasvu, kalsiumlisä ja anionivaje ruokinnassa sekä hormonitoiminta, erityisesti aikainen kastratio tai sterilisaatio, voivat altistaa lonkkaniveldysplasialle (Smith ym. 2017). Rajoitettu ruokinta ja aikainen vapaana liikkuminen taas voivat lieventää oirekuvaa tai sairauden vakavuutta (Kealy ym. 2000, Krontveit ym. 2012).

3.3.1 Ruokinta

Ruuan määrän ja koiran kuntoluokan on todettu olevan yhteydessä lonkkaniveldysplasian vakavuuteen (Kealy ym. 2000, Sallander ym. 2006, Krontveit ym. 2010). Labradorinnoutajia käsittelevässä seurantatutkimuksessa koirat jaettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai 25 % vähemmän ruokaa (Kealy ym. 2000). Yksilöitä ja muutoksia seurattiin kahdeksan viikon iästä kahdeksan vuoden ikään asti. Havaittiin, että rajoitettu ruokavalio vähensi nivelrikon esiintyvyyttä ja vakavuutta kontrolliryhmään verrattuna. Tutkimuksissa oli kuitenkin mukana vain 48 labradorinnoutajaa (Kealy ym. 2000). Rajoitetulla ruokavaliolla tehdyt tutkimukset on suoritettu omistajien itse valitsemilla ruokavalioidella ja 20–30 vuotta sitten. Koirien ruokinta, mutta myös rotujen ulkonäkö on muuttunut tässä ajassa joissain tapauksissa jopa huomattavasti, mikä voi vaikuttaa näiden tutkimusten tulkintaan (Krontveit ym. 2012). Painoon ja kasvuun voidaan vaikuttaa ruokinnalla, mutta nämä ominaisuudet ovat myös vahvasti perimän ja muiden ympäristötekijöiden ohjaamia (Sallander ym. 2006, Comhaire ja Snaps 2008, Krontveit ym. 2010).

Nopean kasvukäyrän osuus lonkkaniveldysplasiassa on kiistelty. Useassa 1990-luvulla toteutetussa tutkimuksessa sitä pidettiin selkeästi riskitekijänä, mutta uudemmissa usean rodun seurantatutkimuksissa nopean kasvun ja lonkkanivelen löysyyden välillä ei ole havaittu yhteyttä (Kealy ym. 2000, Lopez ym. 2006, Krontveit ym. 2010). Norjassa tehdyssä

kohorttitutkimuksessa verrattiin vuosien 1998–2001 välillä neljän suurikokoisen rodun (newfoundlandinkoira, irlanninsusikoira, leonberginkoira ja labradorinnoutaja) kasvukäyriä lonkkaniveldysplasian esiintyvyyden suhteen. Nopean kasvun ja sairauden esiintyvyyden yhteyttä ei havaittu (Krontveit ym. 2010). Sen sijaan todettiin, että newfoundlandinkoirilla esiintyi enemmän lonkkaniveldysplasiaa kuin labradorinnoutajilla, vaikka labradorinnoutajat kasvoivat nopeammin (Krontveit ym. 2010). Suurimpaan osaan nopeaa kasvua tarkastelevista tutkimuksista koirat on valittu siten, että niiden toisella tai molemmilla vanhemmilla on todettu lonkkaniveldysplasia. Tutkitut koirat ovat myös eläneet rajoitetuissa tai tarkkaan säädellyissä ympäristöissä, jolloin geneettinen vaikutus korostuu ja tämä tulisi huomioida tulkinnessa (Kealy ym. 2000, Lopez ym. 2006, Krontveit ym. 2010).

Pennut eivät pysty hyödyntämään jatkuvaa ylimääräistä kalsiumin saantia ruokavaliossa (Hazewinkel ym. 1985). Kalsiumin tai D-vitamiinilisän käyttö ruokinnassa saa aikaan häiriöitä osteoklastien eli luunsyöjäsolujen toiminnassa. Osteoklastien liiallisen toiminnan seurauksena voi normaali luutumisen hidastua ja tämä altistaa lonkkaniveldysplasialle (Hazewinkel ym. 1991, Madsen ym. 1991, Nap ja Hazewinkel 1994). Kasvaville koirille suositellaan kalsiumin pitoisuudeksi kuiva-aineessa 1–2,5 % tai 1,2–1,8 % (NRC 2006, AAFCO 2010).

Myös C-vitamiinin ylenpalttinen lisääminen ruokintaan voi teoriassa aiheuttaa liian korkeaa veren kalsiumpitoisuutta ja johtaa edellä mainittuihin muutoksiin, mutta yhteys ei ole täysin todistettu (Richardson 1992). Ruokinnallisen elektrolyyttiepätasapainon vaikutuksesta lonkkien sijoiltaanmenoon on tehty 1990-luvun alussa tutkimus (Kealy ym. 1993). Tässä todettiin ruokinnallisen korkean anionivajeen lisäävän nivelnesteiden määrää sekä lonkkanivelen löysyyttä (Kealy ym. 1993). Anionivaje on suure, jolla arvioidaan positiivisten ja negatiivisten ionien erotusta.

Kasvavien koirien ruokintasuositukset perustuvat pitkälti AAFCO:n (Association of American Feed Control Official) ja NRC:n (National Research Council) antamiin julkaisuihin. Näissä on myös annettu enimmäismäärät kriittisille ainesosille kuten esimerkiksi kalsiumille (NRC 2006, AAFCO 2010). Lonkkaniveldysplasian ehkäisyyn tai sen vakavuusasteen lieventämiseen soveltuvimmasta ruokinnasta ei ole vertaisarvioituja tutkimuksia.

3.3.2 Hormonitoiminta

Poikkeavan hormonitoiminnan on epäilty vaikuttavan lonkkaniveldysplasian syntymiseen. Estrogeenia ja relaksiinia on tutkittu eniten, sillä ne saavat aikaan lantion alueen nivelsiteiden löystymistä synnytyksen aikana (Andren 1960). Ylimääräisen estrogeenin annostelu pistoksina pieniin pentuihin ja tiineisiin naaraisiin on saanut aikaan lonkkanivelien löysyyttä, ja myös luustollisia epämuodostumia (Pierce ja Bridges 1967). Myöhemmissä tutkimuksissa fysiologisten estrogeenitasojen vaihtelun ei ole kuitenkaan todettu aiheuttavan lonkkanivelien löystymistä koirissa (Hassinger ym. 1997). Korkeiden relaksiinitasojen vaikutuksesta lonkkanivelien löysyyteen koirilla on hyvin vähän tutkimustietoa (Smith ym. 2017). Eroja on todettu esimerkiksi labradorinnoutajien ja beaglejen välillä, mutta tämän perusteella ei voida tehdä suoraan johtopäätöksiä relaksiinin yhteydestä lonkkaniveldysplasiaan (Steinetz ym. 1987).

Kastraatio- tai sterilisaatioleikkauksella ei ole todettu yhteyttä lonkkaniveldysplasian kanssa (Belanger ym. 2017). Yli 90 000 koiraa käsittelevässä tutkimuksessa ei havaittu sukupuolirauhasten poistolla olevan yhteyttä lonkkaniveldysplasian esiintyvyyteen, mutta kyseisessä tutkimuksessa ei ollut tietoa koirien leikkausajankohdasta (Belanger ym. 2017). Nuorella iällä tehdyn kastraatio- tai sterilisaatioleikkauksen vaikutuksesta lonkkaniveldysplasiassa on kuitenkin jonkinasteista näyttöä (Spain ym. 2004, Torres de la Riva ym. 2013). Leikkausajankohta on määritelty aina tutkimuksessa erikseen, mutta pääasiassa nuorella iällä tarkoitetaan alle 12 kuukauden ikää (Spain ym. 2004, Torres de la Riva ym. 2013, Belanger ym. 2017). Spain ym. (2004) totesivat, että 6,7 % koirista kehitti lonkkaniveldysplasian, jos munasarjojen tai kivesten poistoleikkaus oli tehty ennen viiden ja puolen kuukauden ikää. Koirilla, joille toimenpide tehtiin myöhemmin, esiintyvyys oli 4,7 %. Tutkimuksen heikkoutena oli se, ettei koirien sukupuolia eroteltu ja lonkkaniveldysplasiadiagnoosin ajankohta oli tutkimusryhmissä erilainen. Kulmaisnautajia käsittelevässä tutkimuksessa todettiin merkitsevä ero lonkkaniveldysplasian esiintyvyydessä, jos munasarjojen tai kivesten poistoleikkaus oli tehty varhaisella iällä (Torres de la Riva ym. 2013). Tutkimuksessa kuitenkin todettiin, ettei tätä voi suoraan soveltaa muihin rotuihin (Torres de la Riva ym. 2013).

3.3.3 Liikunta

Liikunnan merkitystä lonkkaniveldysplasian kehittymisessä ei ole tutkittu kovin laajasti (Smith ym. 2017). Erilaisia liikuntamuotoja ja pito-olosuhteita on tarkasteltu syntymästä 12–24

kuukauden ikään labradorinnoutajilla, irlanninsusikoirilla, leonberginkoirilla ja newfoundlandinkoirilla (Sallander ym. 2006, Krontveit ym. 2012). Liikunnan rajoittamisella ei ole todettu olevan yhteyttä lonkkaniveldysplasiaan, vaan pikemminkin kasvavan nuoren koiran tapauksessa sillä on sekä fyysisiä että psyykkisiä haittoja (Krontveit ym. 2012).

Isokokoisilla roduilla suurin kasvupyrähdys on havaittu noin kolmen kuukauden iässä (Trangerud ym. 2007, Krontveit ym. 2010). Onkin päätelty, että kriittisin aika lonkkanivelien kehitykselle on ensimmäisten sadan elinpäivän aikana, jolloin erilaisten liikuntamuotojen merkitys voi korostua (Trangerud ym. 2007, Krontveit ym. 2012). Terveillä aikuisilla koirilla on havaittu, että hallittu laskeutuminen portaissa sekä käveleminen ylämäkeen parantaa raajan koukistusta sekä lonkkanivelen liikelaajuutta, jolloin näistä harjoitteista voi olla hyötyä liikuntaelinsairauksista kärsiville koirille (Krontveit ym. 2012). Kuitenkin alle kolmen kuukauden ikäisillä pennuilla todettiin lisääntyneesti lonkkaniveldysplasiaa, jos ne kulkivat portaissa päivittäin syntymästään lähtien (Krontveit ym. 2012). Tämän epäiltiin johtuvan puutteellisesta hermojen ja lihasten toiminnasta sekä koordinaatiosta verrattuna aikuisiin koiriin (Lopez ym. 2006, Krontveit ym. 2012).

Säännöllisellä pallon tai keppien heittelemisellä on havaittu yhteys lonkkaniveldysplasiaan (Sallander ym. 2006). Kuitenkin on kiisteltyä, aiheuttaako tämä suoraan riskin lonkkaniveldysplasialle, vai pahentaako se kehittyvää nivelrikkoa (Sallander ym. 2006). Tutkimuksessa ei ollut tarkempaa tietoa, minkä ikäisenä kyseistä liikuntamuotoa koirat harrastivat (Sallander ym. 2006). Alle kolmen kuukauden ikäisillä vapaana ulkoilevilla koirilla taas on havaittu vähemmän lonkkaniveldysplasiaa kuin taluttimessa liikkuvilla (Krontveit ym. 2012). Suojaavan vaikutuksen arveltiin syntyvän lihasmassan oikeanlaisesta kehityksestä ja lonkan alueen voimantuoton muodostumisesta (Krontveit ym. 2012). Johtopäätös muodostettiin aiemmin tehtyjen tutkimusten perusteella, joissa lonkkaniveldysplasiaa havaittiin vähemmän koirilla, joilla oli suurempi lantion alueen lihasmassa (Riser ja Shirer 1967, Cardinet 1997).

Maaseudulla syntyneillä koirilla on havaittu vähemmän lonkkaniveldysplasiaa kuin kaupunkialueella syntyneillä (Krontveit ym. 2012). Syytä tälle perusteltiin tutkimuksessa maalla asuvien koirien paremmalla mahdollisuudella vapaana liikkumiseen, mutta tarkkaa tietoa pito-olosuhteista ei ollut (Krontveit ym. 2012). Vuodenaika, jolloin koira syntyy, vaikuttaa myös lonkkaniveldysplasian riskiin (Kealy ym. 2000, Bartolomé ym. 2015). Norjassa on havaittu, että

syksyllä syntyneillä koirilla oli kaksinkertainen riski lonkkaniveldysplasialle verrattuna talvella syntyneisiin (Krontveit ym. 2012). Keväällä ja kesällä syntyneistä koirista puolet vähemmän sai lonkkaniveldysplasiadiagnoosin verrattuna talvella syntyneisiin. Vuodenajan vaikutuksen on epäilty johtuvan koirien mahdollisuudesta eri liikuntamuotoihin ja yleisistä pito-olosuhteista (Krontveit ym. 2012).

4 ESIINTYVYYS

Lonkkaniveldysplasian varsinainen prevalenssi eli esiintyvyys koko koirapopulaatiossa on tuntematon (Smith ym. 2017). Pohjois-Amerikan yliopistollisten eläinsairaaloiden tietokannoista kerättiin vuosien 1964–2003 välillä noin 1,2 miljoonan koiran lonkkanivelien tiedot (Witsberger ym. 2008). Lonkkaniveldysplasia oli diagnosoitu lähes 44 000 yksilöllä eli noin neljällä prosentilla. Eniten lonkkaniveldysplasiaa diagnosoitiin newfoundlandinkoirilla, vanhaenglanninlammaskoirilla, rottweilereilla, saksanpaimenkoirilla ja bernhardinkoirilla (Witsberger ym. 2008). Ranskasta kerätyissä tiedoissa vuosien 1993–2006 välillä 31 rodussa esiintyvyys vaihteli suuresti eri rotujen välillä (Genevois ym. 2008). Esimerkiksi tutkituista cane corsoista lähes 60 % luokiteltiin lonkkaniveldysplastisiksi. Yhdellätoista rodulla esiintyvyys oli 20–30 %:n välillä: muun muassa englanninspringerspanielilla, rottweilerilla, saksanpaimenkoirilla ja tanskandogeilla. Alle 10 % lonkkaniveldysplasiaa sairastavia koiria oli vain belgianpaimenkoirissa, dobermaneissa ja siperianhuskeissa (Genevois ym. 2008).

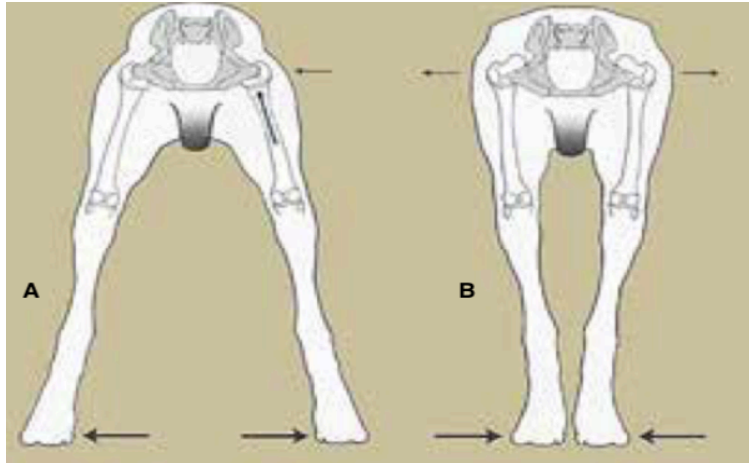
Puhdasrotuisten ja sekarotuisten koirien välillä ei ole havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa ($p=0,29$) lonkkaniveldysplasian esiintyvyydessä (Rettenmaier ym. 2002). Rettenmaier ym. (2002) tilastoivat puhdasrotuisten lonkkaniveldysplasian esiintyvyyden olevan 19,3 % (556/2885) ja sekarotuisten 17,7 % (115/649).

Useammassa esiintyvyysskartoituksessa havaittiin lonkkaniveldysplasian vähentyneen tietyissä roduissa 1990-luvun alusta verrattuna vuosien 2000–2010 esiintyvyyteen (Svensson ym. 1997, Leppänen ja Saloniemi 1999, Genevois ym. 2008, Ohlert ym. 2019). Myös ristiriitaisia tuloksia esiintyvyyden muutoksista on julkaistu. On todettu tilanteen huononemista tai esiintyvyyden säilymistä samoissa lukemissa jalostusohjelmista huolimatta (Leppänen ym. 2000, Paster ym. 2005). Suomen Kennelliiton jalostustietojärjestelmän mukaan esimerkiksi saksanpaimenkoirilla terveiden koirien prosentuaalinen osuus on noussut viiden vuoden takaiseen verrattuna. Syntyneistä koirista on tutkittu vuonna 2015 52 %, mutta kahtena viimeisenä vuonna vain 35 % ja 7 %, vaikka rekisteröityjen pentujen määrä on pysynyt lähes samana. Bordercolleissa terveiden koirien osuus on viimeisen viiden vuoden aikana hieman lisääntynyt ja kuvattujen koirien määräkin on suhteessa syntyneisiin pentuihin pysynyt samana. Suositulla labradorinnoutajalla terveiden ja sairaiden koirien osuudet ovat pysyneet seitsemän vuoden ajan lähes samana (Suomen Kennelliitto 2020).

5 KLIINISET OIREET

Koiran ensimmäiset kliiniset oireet lonkkaniveldysplasiasta havaitaan 4–12 kuukauden iässä (Riser ym. 1985). Oireita esiintyy yleensä kahdessa vaiheessa, vaikkakin sairauden eteneminen on todettu lineaariseksi (Smith ym. 2006, Smith ym. 2012). Oireiden vakavuus vaihtelee lievästä epämukavuudesta akuuttiin tai krooniseen voimakkaaseen kipuun (Riser ym. 1985). Nuorilla eläimillä ensimmäisiin oireisiin kuuluvat yleensä takajalan ontuma, vaikeudet ylösnousemisessa ja portaissa kulkemisessa (Riser ym. 1985). Elimistön kompensoidessa lonkkaniveldysplasian muutoksia tuottamalla ylimääräistä sidekudosta nivelkapseliin, voivat oireet lieventyä 12 kuukauden ikään mennessä (Barr ym. 1987). Oireiden ilmaantuminen yli 12 kuukauden iässä on myös mahdollista. Omistaja ei ole välttämättä huomannut lieviä oireita pentuiässä, oireileva yksilö ei ole saanut oikeata diagnoosia tutkineella eläinlääkärillä tai sille ei ole tehty tarvittavia jatkotutkimuksia (Smith ym. 2017). Toisaalta osa koirista kehittää oireita vasta nivelrikon vakavammassa vaiheessa sen ollessa yli 12 kuukauden ikäinen (Ginja ym. 2009). Lonkkanivelen löysyys ja sijoiltaanmeno itsessään voivat aiheuttaa nuorilla koirilla ontumista, mutta pääasiassa kliiniset oireet aiheutuvat kehittyvästä nivelrikosta (Bennett ym. 1996, Budsberg ym. 1996). Nivelrikossa tapahtuvat muutokset aiheuttavat kipua, ajoittaista ontumista ja lopulta nivelen jäykistymistä ja rajoittumista liikeradoissa (Olson ja Carlson 2017).

Akuutin äkillisen kivun aiheuttajana on nivelkapselin venyminen ja repeytyminen sekä lonkkamaljan mikromurtumat, joita alkaa muodostua reisiluun pään palautuessa traumaattisesti takaisin lonkkamaljaan sijoiltaanmenon jälkeen (Riser 1975, Smith ym. 2017). Epämääräisiä oireita ovat vaikeudet ylösnousemisessa, rasisuskyvyn väheneminen ja haluttomuus kulkea portaissa. Muita löydöksiä ovat kävelyn aikana kuultava loksahdus, lonkan alueen kipu, lihaskato reisien alueella sekä toispuolinen ontuma. Liikkeessä havaittavia muutoksia ovat vaappuva tai haparoiva kävely ilman neurologista syytä, liikkuminen selkä kaarella, lonkan alueen heilahdus kävelyssä sekä seisominen takajalat hyvin lähellä tai kaukana toisistaan (kuva 6) (Krontveit ym. 2010, Smith ym. 2017). Yksi tyypillisimmistä liikkeen muutoksista on koiran juokseminen pupumaisen hyppelyn tapaan (Smith ym. 2017). Koiran liikkeissä havaittavat poikkeamat on yhdistetty kiputuntemukseen (Bennett ym. 1996, Budsberg ym. 1996). Vaikka lonkkaniveldysplasia on yleensä molemminpuolinen, voi toisessa lonkkanivelessä olla voimakkaammat muutokset ja tila ilmetä tämän vuoksi toispuolisena ontumana (Smith ym. 2012).



Kuva 6. Kapea tai leveä takajalkojen seisoma-asento koiralla lonkkaniveldysplasian kehitysvaiheesta riippuen. Alussa yksilö yrittää pitää reisiluun päät paikoillaan seisoen takajalat leveänä (A). Kasvuhäiriön edetessä koira alkaa seisoa takajalat lähekkäin (B) vähentääkseen kiputuntemusta, joka aiheutuu reisiluun päiden palautumisesta takaisin lonkkamaljoihin (muokattu kuvasta Slocum ja Slocum 1998).

On tärkeää pyrkiä erottamaan lonkkaniveldysplasia muista mahdollisesti samalla tavalla oireilevista sairaustiloista. Lonkan alueen kivun muita erotusdiagnooseja nuorilla yksilöillä ovat lonkankoukistaja-lihaksen vamma, panosteitti, osteokondroosi, Legg-Perthesin tauti pienillä koirilla ja reisiluun pään kasvulinjamurtumat (Smith ym. 2017). Aikuisella tai vanhemmalla koiralla voi olla eturistisidevamma, lannerangan ongelma tai kasvaimellinen muutos (Powers ym. 2005, Smith ym. 2012). On tärkeää paikallistaa jo ontumatutkimuksen avulla oireiden sijainti jatkotutkimusten suunnittelemiseksi (Smith ym. 2012).

6 DIAGNOSTISET MENETELMÄT

6.1 Ortopedinen tutkimus

Ortopedinen tutkimus sisältää koiran rakenteen arvioimisen, liikkeiden tarkastelun käynnissä ja ravissa sekä raajojen tunnustelun ja nivelten taivuttelun. Lisäksi tehdään suppea neurologinen tutkimus. Ruumiinrakennetta arvioitaessa kiinnitetään huomiota lihaksistoon, symmetriaan, jalkojen ja pään asentoon sekä selkälinjaan. Lonkkaniveldysplasiaa sairastava koira voi seisoa takajalat lähekkäin tai kaukana toisistaan riippuen sairauden kehitysasteesta (kuva 6). Lonkkaniveldysplastisilla yksilöillä havaitaan lihaskatoa takajaloissa, mutta korvaavasti pitkälle kehittyntä etupään lihaksistoa (Riser ja Shirer 1967, Cardinet 1997).

Liikkeiden tarkastelussa lonkkaniveldysplasiaa sairastavalla koiralla voidaan havaita lonkan heilahdusta ja jäykkää lyhytaskeleista käyntiä sekä pyrkimystä siirtää painoaan etujaloille. Toisen takajalan ontuma on myös mahdollinen. Koiran oireillessa molempia takajalkoja, voi ontuma olla haastavaa havaita. Sairaana koiran juoksu voi muistuttaa kanin hyppelyä, jolloin koira yrittää vähentää lonkkanivelien liikelaajuutta ja näin kiputuntemusta (Smith ym. 2017).

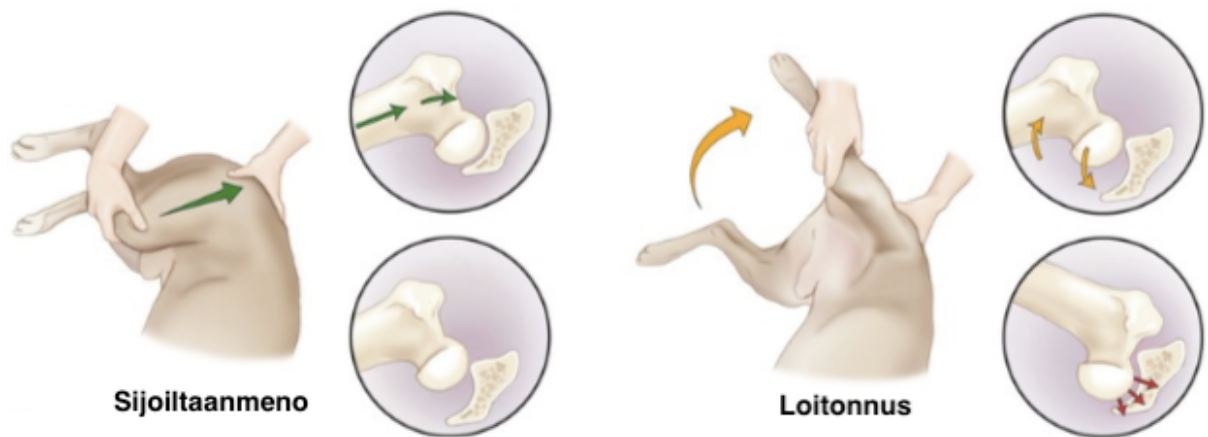
Raajan tunnustelussa havaitaan usein kipua lonkan alueella ja niveltä liikuttaessa. Erityisesti lonkkanivelen ojennus aiheuttaa reaktioita ja koira voi vastustaa sen suorittamista. Lonkkanivelen liikelaajuus voi olla vähentynyt ja yleensä rajoittunut juuri ojennuksessa. Lonkkaniveldysplasian edetessä voidaan havaita krepitaatiota eli rahinaa niveltä liikuteltaessa (Smith ym. 2017).

6.1.1 Ortolanin koe

Lonkkanivelen löysyyttä pyritään arvioimaan erityisten taivutuskokeiden avulla. Vuosina 1937 ja 1962 kehitetyt Ortolanin ja Barlowin kokeet kehitettiin alun perin lapsille ja niitä on myöhemmin sovellettu koirille (Barlow 1962, Ortolani 1976, Smith ym. 2017). Koirien Ortolanin koe nykyisellään sisältää yhdistelmän Ortolanin ja Barlowin koetta (Chalman ja Butler 1985).

Ortolanin kokeessa koira asetetaan selälleen makaamaan ja avustaja pitää päätä ja rintakehää suorassa. Vaihtoehtoisesti koira voi olla kyljellään. Koiran ollessa kyljellään kokeen suorittaja seisoo koiran hännän puolella pitäen toisella kädellä koiran polvesta (polvi koukistettuna 90 asteen kulmaan) ja toisella kädellä tukien lantiota selän puolelta (kuva 7). Lonkkanivelen löysyys havaitaan reisiluun pään sijoiltaanmenona lisäämällä painetta reisiluun suunnassa selkään päin (kuva 7). Tarkoituksena on siis selvittää, saadaanko reisiluun pää pois lonkkamaljasta painamalla (Chalman ja Butler 1985). Kokeen seuraavassa vaiheessa ensimmäisessä osiossa suoritettu asento säilytetään ja jalkaa aletaan hitaasti loitontaa (kuva 7). Ortolanin koe on positiivinen, kun havaitaan tuntemalla tai kuulemalla loksahdus loitonnuksen aikana. Loksahdus syntyy reisiluun pään palautumisesta takaisin lonkkamaljaan (Chalman ja Butler 1985). Kumpikin lonkkanivel testataan erikseen ja liike lopetetaan, kun havaitaan loksahdus. Koe toistetaan kaksi tai kolme kertaa. Ortolanin koe on negatiivinen, jos loksahdusta ei havaita testin suorituksessa (Chalman ja Butler 1985).

Nuorella koiralla kliinisesti havaitun lonkan löysyyden on väitetty olevan vahvasti yhteydessä kehittyvän lonkkaniveldysplasian kanssa (Bardens ja Hardwick 1968). Kuitenkin monet tutkijat vuoden 1968 julkaisun jälkeen ovat todenneet, ettei yhteys näiden välillä ole yksiselitteinen (Wright ja Mason 1977, Adams ym. 1998, Adams ym. 2000). Vaikka positiivinen Ortolanin koe on yhteydessä lonkkanivelen löysyyteen, se ei esimerkiksi ennusta kehittyvän nivelrikon astetta (Puerto ym. 1999). Ortolanin koe on voinut olla myös negatiivinen, vaikka koira on myöhemmin kehittänyt lonkkien nivelrikon (Puerto ym. 1999). Gatinneau ym. (2012) totesivat, että kuuden kuukauden iässä suoritettu negatiivinen Ortolanin koe osoitti, että tutkimuksen koirilla oli normaalit lonkkanivelet kahden vuoden iässä. Varsinkin nuorille pennuille tehdyt taivutuskokeet (kahdeksan viikon iässä) ovat osoittautuneet haastaviksi: suurella todennäköisyydellä tulos on negatiivinen, vaikka koira kehittäisikin lonkkaniveldysplasian tai osoittaisi myöhemmin positiivisen tuloksen (Adams ym. 1998). Ortolanin kokeen luotettavuus heikkenee myös koiran iän myötä, sillä nivelrikon sekundaarimuutosten lisääntyessä tulos voi olla virhenegatiivinen (Barr ym. 1987, Puerto ym. 1999): nivelkapselin paksuuntuessa ja luupiikkien muodostuessa nivelen liikelaajuus vähenee (Olson ja Carlson 2017).



Kuva 7. Ortolanin koe: Ensin suoritetaan subluksaatio eli osittainen sijoiltaanmeno, jossa reisiluun pää pyritään saamaan pois paikoiltaan. Taivutusokoe jatkuu jalkaa hitaasti loitontamalla, jossa reisiluun pää palautuu lonkkamaljaan aiheuttaen loksahduksen. Tämä on merkki positiivisesta Ortolanin kokeesta (muokattu kuvasta Bergh ja Budsberg 2014).

6.1.2 Bardensin koe

Vähemmän käytetty Bardensin koe suoritetaan koiran ollessa kyljellään ja pitäen reisiluu kohtisuorassa lantion tasoon nähden. Toisella kädellä nostetaan reisiluuta suoraan ylöspäin pitäen toisella kädellä suuresta sarvennoisesta. Nostaessa reisiluuta ei tule tehdä loitonnuksliikettä. Suuressa sarvennoisessa havaittu yli 1 cm:n liike ylöspäin tulkitaan nivelen löysyydeksi (Bardens ja Hardwick 1968). Taivutusokoe on kuitenkin lähes poistunut käytöstä sen ollessa liian subjektiivinen ja antaen vääriä positiivisia tuloksia (Smith ym. 2017).

6.2 Röntgenkuvantaminen

Röntgenkuvaus on käytetyin diagnostinen menetelmä lonkkaniveldysplasian seulonnassa. Röntgenkuvista arvioidaan lonkkaniveliä löysyyttä ja nivelpintojen yhdenmukaisuutta sekä nivelrikkoa (Riser 1962, Riser 1975, Smith ym. 2017). Perinteinen lonkkaniveliä ääriojennuskuvauksella on ollut käytössä maailmanlaajuisesti jo viidenkymmenen vuoden ajan lonkkaniveliä kasvuhäiriön seulonnassa (Smith ym. 2017). Ensimmäinen julkaisu lonkkien ojennuskuvista on vuodelta 1937 (Schnelle 1937).

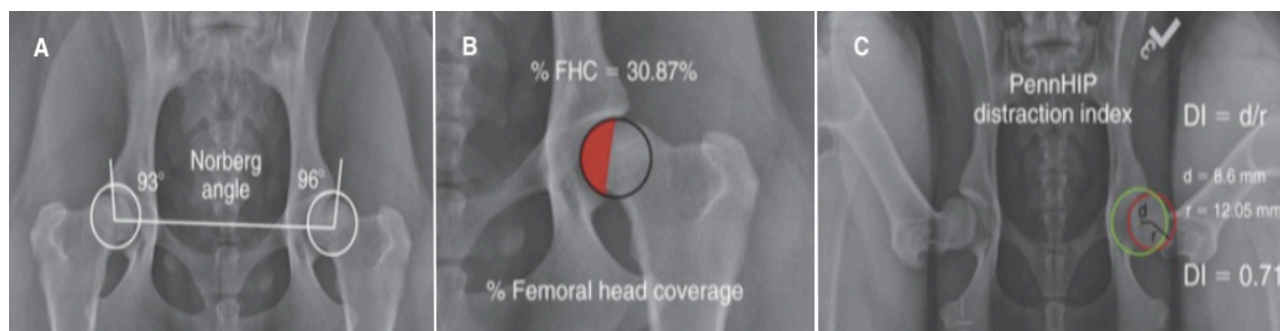
Suomessa, kuten myös monissa muissa maissa, lonkkaniveliä virallisia lausuntoja tehdään FCI:n (Fédération Cynologique Internationale) vahvistaman kansainvälisen

lonkkaniveldysplasian arvosteluasteikon mukaan (Suomen Kennelliitto 2020). Yhdysvalloissa pääsääntöisesti lonkkanivellausuntoja antaa OFA (Orthopedic Foundation for Animals), jonka luokittelu on hieman erilainen (OFA 2020). FCI:n ohjeiden mukaan suurimmalle osalle roduista voidaan antaa virallinen lausunto jo 12 kuukauden iässä, kun taas OFA lausuu röntgenkuvat vasta kahden vuoden ikäiselle koiralle. Britanniassa, Australiassa ja Uudessa-Seelannissa käytetään BVA-systeemiä (British Veterinary Association). Virallisen lausunnon voi saada 12 kuukauden ikäinen koira ja arviointi perustuu yhdeksään ominaisuuteen, jotka on pisteytetty. Kuvista arvioidaan nivelrikon muutoksia, Norbergin kulmaa sekä subluksaation astetta (BVA 2020). Kaikissa lausunnoissa käytetään lonkkien arvioimiseen ääriojennuskuvia (FCI 2006, OFA 2020, BVA 2020).

6.2.1 Ääriojennuskuvaus

Lonkkien ääriojennuksessa otetuissa röntgenkuvin koiraa on asetettu selälleen lantio suorassa, lonkkanivelet on taivutettu ääriojennukseen ja reisiluut asetettu lievään pronaatioon eli sisäänkiertoon niin, että polvilumpiot ovat keskellä uraansa (Riser 1962). Ojennuskuvista voidaan arvioida lonkkanivelien löysyyttä erilaisin mittaamenetelmin. Norbergin kulmaksi (kuva 8A) kutsutaan reisiluiden päiden keskipisteiden kautta kulkevan janan sekä keskipisteen ja vastaavan lonkkamaljan etureunan kautta kulkevan janan välistä kulmaa. Kulma tulkitaan normaaliksi, jos sen suuruus on 105 astetta tai yli (Smith ym. 2017).

Toinen lonkkanivelien löysyyttä arvioiva mittaus voidaan tehdä lonkkamaljan sisällä olevan reisiluun pään pinta-alan perusteella (englanniksi *femoral head coverage*, % FHC). Raja vedetään lonkkamaljan reunan ja reisiluun pään keskipisteen perusteella (kuva 8B). Normaaleissa lonkkanivelissä reisiluun pään kattavuus tulisi olla 50 % tai enemmän (Smith ym. 2017). Janssens ym. (2013) tutkivat NA:n ja FHC:n yhteyttä toisiinsa. Korrelaatiota ei havaittu, jos normaalin kriteereinä käytettiin $NA > 105$ astetta ja $FHC > 50$ %. Tutkimuksessa tultiin johtopäätökseen, ettei näitä ole luotettavaa käyttää yhdessä lonkkaniveldysplasian diagnosoimisessa (Janssens ym. 2013).



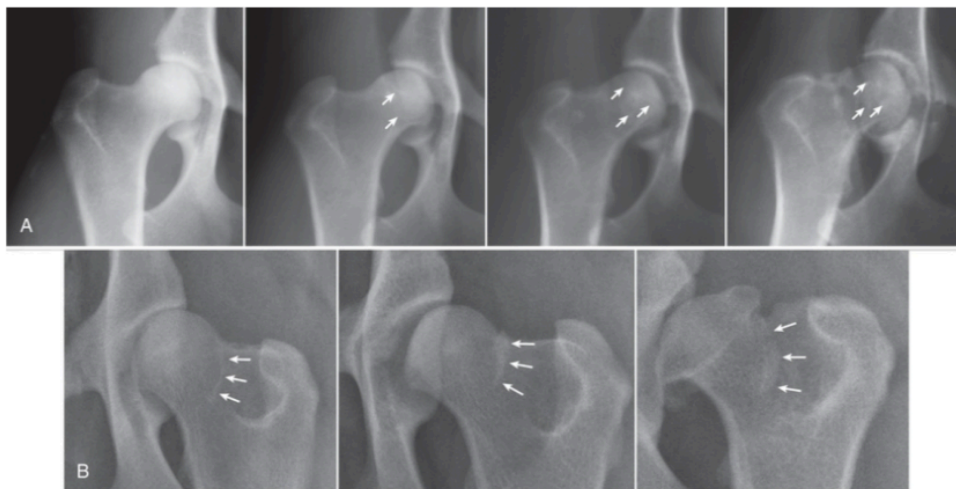
Kuva 8. Röntgenkuvat kahden vuoden ikäiseltä kultaiseltanoutajalta lonkkien ääriojennuksessa (A ja B) sekä PennHIP-menetelmässä käytettävässä loitonnuksasennossa (C). **A:** Norbergin kulma, NA **B:** Reisiluun pään kattavuus, FHC **C:** Distraktioindeksi, DI (muokattu kuvasta Smith ym. 2017).

Lonkkanivelen löysyyden lisäksi voidaan ojennuskuvista arvioida mahdollisia nivelrikon aiheuttamia muutoksia. Radiologisia muutoksia nivelrikossa ovat luupiikkien muodostuminen, rustonalaisen luun kovettuminen (erityisesti lonkkamaljan yläetureuna) sekä nivelen muodon muuttuminen (Smith ym. 2012). Nivelrikon radiologisesti havaittavat muutokset muodostuvat vasta myöhemmin lonkkaniveldysplasian edetessä. Gold ym. (2009) totesivat, että nivelrikkomuutosten edetessä Norbergin kulman arvo pieneni eli lonkkanivelet olivat löysemät. Röntgenkuvatun eläimen ikä vaikuttaa tämän vuoksi voimakkaasti tulkintaan (Smith ym. 2006). Esimerkiksi Smith ym. (2012) totesivat, että kahden vuoden ikäisistä terveiksi luokitelluista koirista noin 55 % kehitti lopulta lonkkaniveldysplasian aiheuttamia nivelrikkomuutoksia. Saman julkaisun mukaan yhden ja kahden ikävuoden välillä voi olla jopa 30 % virhe diagnoosissa (Smith ym. 2012).

Lonkkaniveldysplasian aiheuttaman varhaisen nivelrikon arvioimiseen on pyritty kehittämään uusia arviointimenetelmiä. Morganin linja (kuva 9B) (englanniksi myös *caudolateral curvilinear osteophyte*, CCO) on reisiluun kaulan takapinnalla havaittava luun tiivistymä (Morgan 1987, Mayhew ym. 2002, Powers ym. 2004). Toinen nivelrikossa muodostuvien luupiikkien ilmentymisalue on reisiluun pään reunan kiertävä kehä (kuva 9A) (englanniksi *circumferential femoral head osteophyte*, CFHO) (Sbazo ym. 2007). Kolmas havaittu muutos on niin sanottu pentulinja (englanniksi *puppy line*) (Risler ym. 2009). Edellä mainittujen muutosten tulkinta voi olla kuitenkin haastavaa. Risler ym. (2009) havaitsivat, että 16-viikkoisen koiran röntgenkuvissa oli varhaista nivelrikkoa, mutta saman koiran kuvat 52-viikkoisena olivat normaalit ja koiralle ei kehittynyt myöhemmin nivelrikkoa tai lonkkaniveldysplasiaa. Nivelrikkomuutosten arviointi oli luotettavaa vain 24–27 viikon ikäisillä koirilla (Risler ym. 2009). Pentulinja on Morganin

linjan kanssa samalla alueella havaittava lievä luun tiivistymä erityisesti 15–17 viikon iässä. Muutos katoaa yleensä puolentoista vuoden ikään mennessä ja on tämän hetkisen tiedon mukaan tulkittu normaalilöydökseksi (Mayhew ym. 2002, Risler ym. 2009).

Ääriojennuskuvien luotettavuutta lonkkaniveldysplasian arvioimisessa on paljon kritisoitu (Genevois ym. 2007, Verhoeven ym. 2009, Powers ym. 2010). Ongelmia on aiheuttanut erityisesti kuvantamismenetelmän käytännön toteuttaminen, sillä koiran ollessa väärässä asennossa virhetulkintojen määrä kasvaa (Verhoeven ym. 2009, Powers ym. 2010, Broeckx ym. 2018). Lisäksi lonkkaniveliä todellista löysyyttä vähentää kuvantamisessa käytetty ääriojennus ja reisiluiden sisäänkierto (Heyman ym. 1993). Ojennus aiheuttaa reisiluun pään kautta puristusvoiman vasten lonkkamaljaa ja sisäänkierto kiristää nivelkapselia tiukemmaksi (Heyman ym. 1993). Gaspar ym. (2016) tutkivat lähes viisisataa koiraa ja totesivat, ettei Norbergin kulman käyttäminen lonkkien löysyyden arviointimenetelmänä ole täsmällinen. Tässä tutkimuksessa normaalina löydöksenä pidettiin $NA \geq 105$, mutta tällä kriteerillä terveiksi arvioiduilla koirilla havaittiin lonkkaniveliä löysyyttä muilla mittausmenetelmillä (Gaspar ym. 2016).



Kuva 9. A: CFHO (*circumferential femoral head osteophyte*). Saman labradorinnoutajan oikea lonkkanivel vasemmalta oikealle: 4 vuotta, 6 vuotta, 8 vuotta ja 11 vuotta. Lisääntynyt luupiikkien määrä nähdään reisiluun pään pinnan epätasaisuutena ja pallomaisen muodon katoamisena (muokattu kuvasta Sbazo ym. 2007).

B: Morganin linja. Kolmen eri koiran vasen lonkkanivel vasemmalta oikealle: CCO aste 1, CCO aste 2, CCO aste 3. Linja paksuuntuu ja luu tiivistyy, mitä vakavammasta asteesta on kyse (muokattu kuvasta Mayhew ym. 2002).

6.2.2 PennHIP-menetelmä

Heymanin ym. (1993) julkaisema artikkeli subluksaation biomekaniikasta osoitti, että sijoiltaanmeno on suurimmillaan normaalissa (neutraalissa) asennossa ja on riippuvainen yksinomaan venytysvoimasta. Tämän julkaisun pohjalta on kehitetty Pennsylvanian Yliopiston PennHIP-menetelmä (Smith ym. 2017). Virallisia PennHIP-kuvauksia saa suorittaa vain organisaation sertifioimat ja kouluttamat eläinlääkärit. Kaikki suoritettut kuvaukset arvioidaan ja julkaistaan PennHIP-järjestelmässä (Smith ym. 2017).

PennHIP-menetelmässä koirasta otetaan kolmessa eri asennossa röntgenkuvat: ääriojennuskuva, puristuskuva sekä loitonnuskuva (Smith ym. 2017). Ääriojennuskuvasta arvioidaan nivelrikon astetta, puristuskuvasta lonkkamaljan ja reisiluun pään yhdenmukaisuutta sekä lonkkamaljan syvyyttä ja loitonnuskuvasta maksimaalista lonkkanivelen passiivista löysyyttä (Heyman ym. 1993, Smith ym. 2017). Puristus- ja loitonnuskuvat otetaan myös koiran ollessa selällään. Loitonnusväline asetetaan loitonnuskuvassa koiran jalkojen väliin mahdollisimman lähelle reisiluiden päitä, jotta jalkoja hieman lähennettäessä reisiluiden päät siirtyvät sivuille (Smith ym. 2017).

Distraktioindeksi (DI) lasketaan seuraavasti: loitonnuskuvasta mitatun reisiluun pään keskipisteen ja lonkkamaljan geometrisen keskipisteen etäisyys jaetaan reisiluun pään säteellä (kuva 8C) (Smith ym. 2017). DI-arvo vaihtelee välillä 0–1, jossa luku 0 tarkoittaa täydellistä yhdenmukaisuutta ja luku 1 täydellistä luksaatiota (Smith ym. 2017). Nivelrikon riski kasvaa, kun DI-arvo ylittää 0,3 (Mayhew ym. 2002, Runge ym. 2010, Smith ym. 2012).

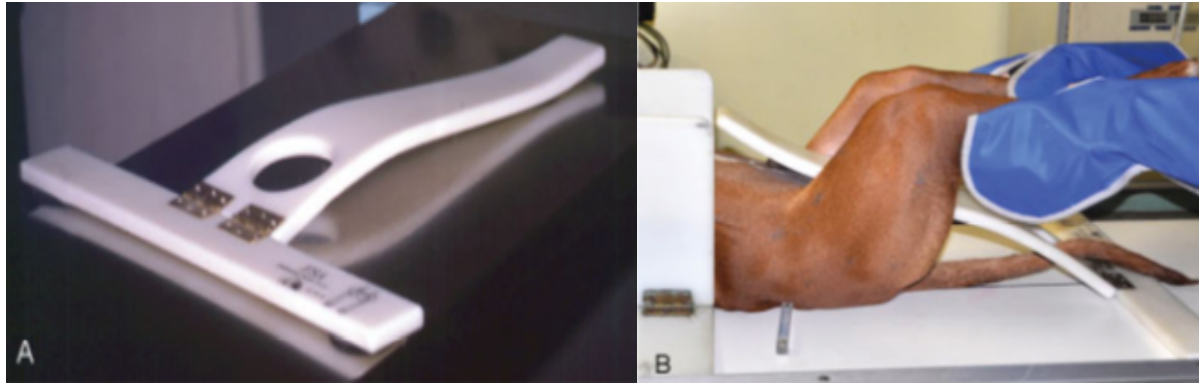
Useissa tutkimuksissa todettiin, että DI-arvo on tällä hetkellä luotettavin mittausmenetelmä arvioimaan tulevaisuudessa kehittyvää nivelrikkoa (Smith ym. 1993, Smith ym. 2001, Mayhew ym. 2002, Runge ym. 2010, Smith ym. 2012). Alle neljän kuukauden iässä tehtyjen DI-arvojen laskemisessa on kuitenkin todettu virheitä (Smith ym. 1993, Smith ym. 1997). Taroni ym. (2018a) vertasivat neljän, kuuden ja 12 kuukauden ikäisten koirien DI-arvoja ja havaitsivat, että koiran kasvaessa voi indeksin arvo vaihdella. Neljän kuukauden ikäisillä DI-arvo oli pienempi kuin kuuden kuukauden ikäisillä ja taas 12 kuukauden iässä luku pieneni kuuden kuukauden ikään verrattuna (Taroni ym. 2018a). On siis vielä epäselvää, mikä olisi paras ikä lonkkanivelen löysyyden arvioimiseksi (Taroni ym. 2018a). Toisaalta yleinen käsitys on ollut, että nivelrikon aiheuttamat muutokset vähentävät lonkkanivelen löysyyttä nivelkapselin paksuuntuessa ja

uudisluun muodostuessa. Gold ym. (2009) havaitsivat, ettei DI-arvo muuttunut ajan myötä, vaikka nivelrikkomuutokset lisääntyivät. Tutkijat ovat tulleet johtopäätökseen, että DI-arvon periytyvyys tulisi asettaa ensisijaiseksi jatkotutkimusten kohteeksi (Taroni ym. 2018b).

6.2.3 Vezzonin muunneltu loitonnustekniikka

Vezzonin muunnellussa loitonnustekniikassa hyödynnetään myös apuvälinettä reisiluunpään sijoiltaanmenon maksimoimiseksi (kuva 10A) (Broeckx ym. 2018). Tekniikka muistuttaa PennHIP-menetelmässä käytettyä loitonnuskuvaa (Broeckx ym. 2018). Koira asetetaan kuvassa selälleen ja loitonnusväline asetetaan takajalkojen väliin. Molempia takajalkoja lähennetään ja samalla hieman ojennetaan (noin 10 astetta), jotta saadaan lonkkamaljat esiin ilman päällekkäisyyksiä (kuva 10B) (Broeckx ym. 2018). Röntgenkuvasta lasketaan distraktioindeksin kanssa identtisellä tavalla väljyysindeksi (englanniksi *laxity index*, LI): reisiluun pään keskipisteen ja lonkkamaljan geometrisen keskipisteen etäisyys jaetaan reisiluun pään säteellä (Broeckx ym. 2018). Menetelmä on haluttu kehittää PennHIP-menetelmän rinnalle, jotta kaikilla praktikoilla olisi mahdollisuus arvioida lonkkanivelien löysyyttä vastaanotollaan (Broeckx ym. 2018).

Vezzonin muunnellun loitonnustekniikan luotettavuutta eri henkilöiden suorittaessa kuvausta ovat tutkineet Bertal ym. (2018). Aiemmin tähän kouluttamattomat ihmiset suorittivat kuvauksen ohjeiden mukaan ja tuloksissa ei havaittu merkitsevää eroa eri kuvaajien suorittamissa kuvissa ja niistä mitatuissa LI-indekseissä (Bertal ym. 2018). Bertal ym. (2019) julkaisivat myös tutkimuksen kuvaustekniikan toistettavuudesta. Todettiin, että on luotettavaa käyttää Vezzonin muunneltua loitonnustekniikkaa lonkkanivelien löysyyden arvioimisessa (Bertal ym. 2018, Bertal ym. 2019). Lisätutkimuksia tarvitaan kuitenkin LI-indeksin normaaliksi tulkittavista arvoista sekä pitkäaikaistutkimuksia LI-indeksin mahdollisesta muuttumisesta iän myötä. LI-indeksillä ei ole vielä todettu samanlaista nivelrikkoa ennustavaa raja-arvoa kuin DI-indeksillä (Broeckx ym. 2018, Bertal ym. 2019).



Kuva 10. Vezzoniin muunnellussa loitonnostekniikassa käytetty apuväline (**A**) ja menetelmässä suoritettava koiran röntgenkuvausasento (**B**). Takajalkoja lähennetään ja hieman ojennetaan verrattuna PennHIP-menetelmään (muokattu kuvasta Broeckx ym. 2018).

6.2.4 Dorsolateraalinen subluksaatio

Farese ym. (1998) julkaisivat kuvantamistavan, jolla mitata röntgenkuvista reisiluun pään dorsolateraalista subluksaatiota eli sijoiltaanmenoa (DLS). Menetelmässä koira asetetaan rintansa päälle patjalle, jossa on takajalkojen kohdalla laajat kuopat. Polvet ovat maata kohden ja koukistuksessa sekä reidet lähennyksessä eli adduktiossa (Farese ym. 1998). Reisiluun päät pakotetaan pois paikaltaan ulkosivuille. DLS-arvo mitataan edellä mainitussa asennossa otetusta kuvasta reisiluun pään pinta-alasta lonkkamaljan sisällä (verrattavissa FCH-mittaukseen) (Farese ym. 1998).

DI- ja DLS-arvon on todettu korreloivan (Smith ym. 1993, Smith ym. 1995, Farese ym. 1998), mutta DLS-arvolla ei ole kuitenkaan saman tasoisia pitkäaikaistutkimuksia kuin DI-arvolla (Smith ym. 2017). Lisäksi DI- ja DLS-arvoa vertailevissa tutkimuksissa on saatettu käyttää DI-arvolle eri raja-arvoja kuin esimerkiksi PennHIP-menetelmässä on luokiteltu (Lust ym. 2001). Dorsolateraalisen subluksaation väitettiin alkuperäisessä julkaisussa kuvaavan hyvin painon kantoa lonkkanivelissä (Farese ym. 1998). Mittausmenetelmässä on kuitenkin rajoituksensa: reisiluut ovat adduktiossa ja lonkkanivelet lievässä koukistuksessa, minkä on arvioitu vähentävän todellista lonkkanivelen löysyyttä jopa 30 % (Smith ym. 1997). DLS-menetelmässä virhenegatiivisten tapausten mahdollisuus saattaa olla suurempi kuin DI-arvossa (Smith ym. 2017). Vähäisten tutkimuksien vuoksi DLS-menetelmä ei ole vielä diagnostisesti PennHIP-menetelmää täsmällisempi (Smith ym. 2001, Runge ym. 2010).

6.2.5 Flückigerin subluksaatioindeksi

Samoihin aikoihin DLS-menetelmän kanssa julkaistiin röntgenkuvista arvioitava subluksaatioindeksi (Flückiger ym. 1999). Flückigerin subluksaatioindeksissä on hyvin paljon samankaltaisuuksia kuin DLS-menetelmässä, mutta koira on selällään ja jalat vähemmän lähennyksessä (Flückiger ym. 1999). Subluksaatioindeksi lasketaan samalla tavalla kuin distraktioindeksi (Flückiger ym. 1999). Flückigerin subluksaatioindeksin luotettavuudesta, täsmällisyydestä tai nivelrikon arviointikyvystä ei ole vertaisarvioituja tutkimuksia (Smith ym. 2017).

6.3 Ultraäänitutkimus

Ultraäänitutkimus on kuvattu diagnostisena menetelmänä lonkkanivelen kehityshäiriössä lapsilla ensimmäisen kerran 1980 (Graf 1980). Sitä alettiin käyttää taivutuskokeiden tukena sekä turvallisuuden vuoksi vastasyntyneillä röntgentutkimuksen sijasta (Graf 1980). Tämän jälkeen sitä on sovellettu myös koirien lonkkaniveldysplasian diagnosoimisessa. Reisiluunpään luutuminen loppuu noin kahdeksan viikon iässä, mikä rajoittaa ultraäänen hyödyntämistä myöhemmällä iällä (Madsen ym. 1991, Smith ym. 2017). Adams ym. (2000) käyttivät neljää erilaista mittaamenetelmää ultraäänitutkimuksessa seitsemän viikkoisten koirien lonkkaniveldysplasian havainnoimiseen ja nivelrikon ennustamiseen. Tutkijat havaitsivat, että mikään ultraäänellä tehty mittausta ei ollut tarpeeksi täsmällinen lonkkaniveldysplasian seulontaan tai ollut yhteydessä kehittyvän nivelrikon kanssa (Adams ym. 2000). Lonkkanivelen visualisointi onnistuu ultraäänitutkimuksessa, mutta mittausten suorittaminen on vaikeaa (Greshake ja Ackerman 1992, Fischer ym. 2010). Voimakkaan subjektiivisuuden vuoksi ultraääntä ei tavanomaisesti käytetä lonkkaniveldysplasian seulomisessa koirilla (Fischer ym. 2010, Smith ym. 2017).

6.4 Tietokonetomografiatutkimus ja magneettikuvaus

Tietokonetomografian ja magneettikuvauksen käyttöä rajoittavat tutkimuksien korkea hinta ja laitteiden saatavuusongelmat. Farese ym. (1998) esittivät dorsolateraalisen subluksaation mittaamista tietokonetomografiakuvista hyvänä menetelmänä. Kuitenkin Ginja ym. (2009) tutkivat tietokonetomografian avulla 7–9 viikkoisten pentujen dorsolateraalista subluksaatiota, mutta eivät havainneet tässä yhteyttä yhden vuoden iässä otettujen aäriojennuskuvien kanssa

(FCI-arvostelu). Samassa tutkimuksessa havaittiin lisääntyneitä nivelnesteiden määriä magneettikuvissa niillä yksilöillä, joilla todettiin lonkkanivelien löysyyttä (Ginja ym. 2009). Muissa julkaisuissa on kuitenkin todettu, että kyseisessä iässä tulkittava lonkkanivelien löysyys ei ole täsmällinen arvioimaan löysyyttä myöhemmällä iällä (Smith ym. 1993, Ginja ym. 2009).

Tietokonetomografiatutkimusta tai magneettikuvausta ei käytetä seulonnassa korkeiden kustannusten, huonon saatavuuden ja riittämättömän tutkimustiedon vuoksi. Optimaalinen mittausmenetelmä ja kuvantamisasento ovat vielä selvittämättä (Smith ym. 2017). Tietokonetomografiatutkimus on kuitenkin erittäin hyödyllinen tekonivelleikkauksen suunnittelemisessa ja potilaiden arvioimisessa kirurgisiin toimenpiteisiin (Lin ym. 1997, Lattanzi ym. 2004, Tallroth ja Lepistö 2006).

6.5 Genotyypaus ja geeniehdokkaat

Kuten kaikkien perinnöllisten sairauksien kohdalla, erityinen geenitesti olisi ideaali seulomaan sairautta aiheuttavat tai kantavat yksilöt pois jalostuksesta. Piirteet kuten reisiluun pään sijoiltaanmeno ja luutumisen on todettu perinnöllisiksi ja liittyvän lonkkaniveldysplasiaan, mutta niiden monimutkaisen geneettisen taustan vuoksi tutkimustyö on hidasta (Todhunter ym. 2005, Zhang ym. 2009, Mikkola ym. 2019a). Vuonna 2005 koiran genomien eli perimän sekvensointi ja yli kahden miljoonan SNP:n eli snipin selvittäminen toi uusia mahdollisuuksia geenitestien ja uusien tutkimusmenetelmien kehittämiseksi (Lindblad-Toh ym. 2005). Jatkuvan työn alla on löytää lonkkaniveldysplasiaan vaikuttavia geeniehdokkaita tai geeniryhmiä alttiiden yksilöiden seulomiseksi (Mikkola ym. 2019a, Mikkola ym. 2019b).

Kromosomin aluetta, joka sisältää tiettyä kvantitatiivista määrettä ilmentävän geeniryhmän kutsutaan kvantitatiivisen ominaisuuden lokukseksi (englanniksi *quantitative trait loci*, *QTL*) (Abiola ym. 2003). Kvantitatiivinen määre on mitattavissa oleva ominaisuus kuten paino tai pituus. Tällaisten ominaisuuksien kehitystä säätelevät useat vuorovaikutuksessa olevat geenit tai geeniryhmät (Abiola ym. 2003). Lonkkanivelen kehittymiseen vaikuttavia lokuksia on todettu ainakin kromosomeissa (Canine familiaris autosomes) 01, 04, 09 ja 16 (Phavaphutanon ym. 2009). Tässä tutkimuksessa käytettiin lonkkaniveldysplasian diagnosoimiseen Norbergin kulmaa, dorsolateraalista subluksaatiota ja distraktiaindeksiä. Lonkkamaljan osteofyyttien muodostukseen vaikuttava lokus on löydetty kromosomista 03 portugalinvetokoirilla, mutta

tämä on nivelrikon vakavuuteen vaikuttava piirre eikä suoraan lonkkaniveldysplasiaan (Chase ym. 2005).

Fibrilliinit ovat glukoproteiineihin kuuluvia elastisten kuitujen muodostajia sidekudoksissa ja ne vaikuttavat luuston ja nivelten kehitykseen (Handford 2000). Fibrilliini 2:ta (*FBN2*) koodaavan geenin mutaatioita on yhdistetty ihmisten Marfarin oireyhtymään, pidentyneisiin raajoihin, skolioosiin ja ulkokorvan kehityshäiriöihin (Gupta ym. 2002). *FBN2*-geenin intronista deleetiota on ehdotettu koirien lonkkaniveldysplasian syyksi, mutta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia. (Friedenberg ym. 2011, Holopainen 2019). Deleetio tarkoittaa kromosomin kahdesta kohdasta katkennutta palaa, joka häviää (Falconer ja Mackay 1996). Labradorinnoutajiin keskittyneessä tutkimuksessa ehdotettiin, että deleetio *FBN2*:n haplotyypissä homotsygoottisena aiheuttaisi vakavamman lonkkaniveldysplasian ja nivelrikon (Friedenberg ym. 2011). Tämän jälkeen on tehty yksi tutkimus koirilla *FBN2*:n ilmentymisestä lonkan pehmytkudoksissa. Todhunter ym. (2019) totesivat, että geenin ilmentyminen oli merkittävästi noussut lonkkaniveldysplasiaa sairastavilla koirilla. Kuitenkin Suomessa samana vuonna tehdyssä tutkimusosion sisältävässä pro gradu -tutkielmassa todettiin, ettei tällä *FBN2*-geenin mutaatiolla ja lonkkaniveldysplasialla ole yhteyttä (Holopainen 2019). Testatuista koirista sekä sairailta että terveillä yksilöillä havaittiin kyseistä alleelia (Holopainen 2019).

Lonkkaniveldysplasian periytyvyyttä pyrittiin selvittämään Helsingin yliopistossa tehdyissä tutkimuksissa tarkastelemalla FCI-luokitusta, nivelrikkoa ja inkongruenssia (nivelpintojen epäyhdenmukaisuus) (Mikkola ym. 2019a, Mikkola ym. 2019b). Merkitsevästi nivelrikkoon havaittiin liittyvän alueita kromosomista 01 ja inkongruenssiin kromosomeista 09 ja 28 (Mikkola ym. 2019a). Ensimmäisessä assosiaatiotutkimuksessa havaitulta kromosomin 09 alueelta löydettiin *NOG*-deleetiovariantti (Mikkola ym. 2019b). *NOG*-geenin aktiivisuus on yhdistetty luun ja ruston kasvuun (Brunet ym. 1998, Gong ym. 1999). Mikkola ym. (2019b) havaitsivat, että deleetio vähensi promoottorin eli RNA-synteesin aloituskohdan aktiivisuutta, mutta tehty tutkimus oli suoritettu *in vitro* eli soluviljelmässä. Tulos ei ole siis suoraan sovellettavissa elävään eläimeen. Tutkimuksissa havaittiin myös, että sairauteen liittyvän kromosomi 09 alueen osalta A- ja C-lonkkaisten perimä ei merkitsevästi eronnut toisistaan, mutta kumpikin näistä ryhmistä erosi merkitsevästi D- ja C-lonkkaisiin verrattuna (Mikkola ym. 2019b). FCI:n arvosteluasteikon mukaisesti A ja B ovat terveitä ja C–E sairaita (FCI 2006).

7 HOITOVAIHTOEHDOT

7.1 Konservatiivinen hoito

Lonkkaniveldysplasian hoito perustuu tällä hetkellä pääasiassa nivelrikon oireiden lievittämiseen. Tavoitteena on vähentää kiputuntemusta, säilyttää nivelen liikkuvuus sekä ehkäistä nivelrikon etenemistä esimerkiksi painonhallinnalla. Oireita lievittävässä hoidossa keskitytään kolmeen osa-alueeseen: lääkkeelliseen ja ruokinnalliseen hoitoon sekä fysioterapiaan (Innes 2017). Oireenmukaisen hoidon lisäksi joillekin potilaille on kirurgisia vaihtoehtoja (Vezzoni ja Peck 2017).

Ylipainosta ihannepainoon laihdutetulla koiralla on havaittu nivelrikon oireiden vähentymistä – ellei jopa niiden poistumista kokonaan (Impellizeri ym. 2000). Eläimen laihduttaminen on vaikeaa ja vaatii omistajalta paljon sitoutumista sekä koiran elintapojen muuttamista (Krasuska ja Webb 2018). Nivelrikosta kärsiville potilaille säännöllisen ja liiallista rasitusta välttävän liikunnan on ajateltu olevan paras vaihtoehto (Innes 2017). Lyhytkestoisen ja rasittavan liikunnan taas on todettu tuottavan kipua ja oireiden pahentumista (Beraud ym. 2010). Toisaalta ei ole tutkimuksia parhaimmasta liikuntatyypistä nivelrikon hoidossa tai erilaisten liikuntamuotojen pitkäaikaisvaikutuksista. Fysioterapian vaikutuksesta nivelrikosta kärsivän koiran hoidossa on vain vähän tietoa. Muutamissa julkaisuissa on saatu fysioterapian avulla hieman parannettua nivelen liikelaajuuksia (Dahlberg ym. 2005, Crook ym. 2007). Parhaimmat tulokset nivelrikon vuoksi oireileville ylipainoisille koirille on saatu laihdutuksen ja intensiivisen fysioterapian yhdistelmällä (Mlacnik ym. 2006).

Tulehduskipulääkkeet ovat yleisimmin käytetty lääkeaineryhmä nivelrikon hoidossa (Moreau ym. 2003). Karkeasti tulehduskipulääkkeet voidaan jakaa rakenteellisesti salisylaatteihin tai karboksyylihappoihin sekä niiden johdannaisiin (esimerkiksi indometasiini, karprofeeni, meloksikaami, mefenaamihappo, fenyylibutatsoni) ja koksibeihin (Innes 2017). Tulehduskipulääkkeillä on todettu yleensä hyvä vaste nivelrikkokivun hoidossa (Sanderson ym. 2009). Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ruokahaluttomuus, oksentelu ja ripuli (Payne-Johnson ym. 2015). Vaikka tulehduskipulääkkeiden käyttö nivelrikon hoidossa on hyvin vakiintunutta, laajempia tutkimuksia pitkäaikaiskäytön suosituksista ja turvallisuudesta tarvitaan varsinkin uudemman polven tulehduskipulääkkeille (Innes 2017).

Krooniseen kivun hoitoon käytetään lääkaineista amantadiinia (NMDA-antagonisti) sekä gabapentiinia (kalsiumkanavan salpaaja) (Innes 2017). Koiran nivelrikon hoidosta amantadiinilla on vain yksi tutkimus (Lascelles ym. 2008). Tutkimuksessa havaittiin, että amantadiinin ja meloksikaamin yhteiskäyttö antaa paremman vasteen kuin pelkkä meloksikaami. Gabapentiinin täydellistä vaikutusmekanismia ei tiedetä, mutta sen neuropaattisen vaikutuksen on päätelty liittyvän kalsiumkanavien toimintaan (Innes 2017). Yhtään vertaisarvioitua tutkimusta gabapentiinin käytöstä ja vaikutuksista kissoilla tai koirilla ei ole julkaistu.

Lisäravinne on aine tai ainesosa ruokinnan lisänä, jolla ajatellaan olevan terveydelle hyödyllisiä vaikutuksia. Suomessa koirien nivelravinteet ovat virallisesti täydennysrehuja eivätkä lisäravinteita (EPNa 767/2009). Nivelravinteiden tehosta koiran nivelrikon hoidossa on tutkimuksia, mutta niiden taso vaihtelee (Vandeweerd ym. 2012). Suurin osa Suomen markkinoilla olevista vapaakaupan tuotteista sisältää glukosamiinia ja kondroitiinisulfaattia tai niiden yhdistelmiä (Söderlund ja Heikkilä 2019). Tutkimustulokset glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin tehosta koirilla ovat ristiriitaisia. Suurimassa osassa julkaisuista ei havaittu eroa lumelääkkeen ja nivelravinteen välillä (Moreau ym. 2003, D'Altilio ym. 2007, McCarthy ym. 2007, Gupta ym. 2012, Scott ym. 2017). Suun kautta annettavien nivelvalmisteiden farmakokinetiikasta, suositusannoksista, turvallisuudesta ja kliinisestä vasteesta tarvitaan lisätutkimuksia, jotta voitaisiin luotettavasti arvioida niiden tehoa (Comblain ym. 2015). Suun kautta annettavista vapaakaupan tuotteista omega-3-rasvahapoilla (EPA ja DHA) on näistä todettu jonkinlaista ja tässä vaiheessa vahvinta näyttöä nivelrikkokivun hoidossa (Hielm-Björkman ym. 2012, Mehler ym. 2016, Sastravaha ym. 2016).

7.2 Kirurginen hoito

Kirurginen hoito voidaan jakaa ehkäisevään, oireita lievittävään tai kivun lähteen poistavaan (Vezzoni ja Peck 2017). Ehkäiseviin toimenpiteisiin kuuluvat häpyluuliitoksen lämpöluudutus (englanniksi *juvenile pubic symphysiodesis*) sekä lonkkamaljakon kääntöleikkaukset (englanniksi *double and triple pelvic osteotomy*). Nämä toimenpiteet voidaan tehdä vain nuorille yksilöille, joille ei ole vielä kehittynyt nivelrikkoa (Hara ym. 2002, Vezzoni ym. 2008, Dueland ym. 2001). Kivun lähteen poistavia kirurgisia toimenpiteitä ovat reisiluun pään poisto tai lonkan tekonivelleikkaus. Palliatiivisiin eli oireita lievittäviin toimenpiteisiin taas kuuluvat lihaksen (englanniksi *pectineal*

myotomy) tai hermon katkaisu (englanniksi *hip denervation*), mutta näitä tehdään nykyään harvoin (Vezzoni ja Peck 2017).

Häpyluuliitoksen lämpöluudutus perustuu lantion alaetuosan kasvuruston lämpötuhoamiseen, jolloin tämän alueen kasvu estyy (Duleand ym. 2001, Patricelli ym. 2001, Patricelli ym. 2002). Lantion muiden osien jatkaessa kasvua lonkkamaljat kääntyvät enemmän reisiluiden päiden ylle, jolloin reisiluiden päät pysyvät paremmin lonkkamaljoissa (Patricelli ym. 2001, Swainson ym. 2000). Toimenpide on varsin pieni ja toipuminen nopeaa, mutta rajoituksena pidetään sen varhaista suorittamista. Lämpöluudutus tulisi tehdä 12–20 viikon ikäisille pennuille ja selkeää hyötyä on havaittu vain yksilöillä, joilla kasvuhäiriön aste on lievästä kohtalaiseen (Vezzoni ym. 2008, Dueland ym. 2010a). Häpyluuliitoksen lämpöluudutuksen onnistuessa lonkkanivelien löysyys vähenee, mutta nivelrikon kehittyminen on tästä huolimatta mahdollista (Dueland ym. 2010b). Dueland ym. (2010b) osoittivat, että nivelrikon eteneminen hidastui tai väheni häpyluuliitoksen lämpöluudutuksen myötä osalla koirista kontrolliryhmän koiriin verrattuna.

Lonkkamaljakoiden kääntöleikkaus on alle kymmenen kuukauden ikäiselle koiralle tehtävä kirurginen toimenpide (Hohn ja Janes 1969, Hara ym. 2002). Lonkkamaljakoiden kääntöleikkaukseen soveltuvilla potilailla ei tulisi olla vakavia nivelrikkomuutoksia (Vezzoni ja Peck 2017). Toimenpiteessä lonkkaluu katkaistaan häpyluusta ja suoliluusta ja joissain tapauksissa myös istuinluusta. Tämän jälkeen irrotettua osaa käännetään niin, että lonkkamaljojen peittävyys reisiluiden päälle paranee ja katkaistut osat kiinnitetään levyillä ja ruuveilla paikoilleen (Vezzoni ym. 2010). Hara ym. (2002) totesivat, että reisiluiden päiden ja lonkkamaljakoiden yhteneväisyys parani kyseisellä kirurgisella toimenpiteellä. Nivelrikon kehittyminen on kuitenkin mahdollista ja useilla koirilla on oireita toimenpiteestä huolimatta (Slocum ja Devine 1987, Da Vid ja Kasper 1991).

Kivun lähteen poistavissa kirurgisissa toimenpiteissä joko reisiluun pää ja kaula poistetaan tai kasvuhäiriöisen nivelen tilalle asennetaan proteesi eli tekonivel (Vezzoni ja Peck 2017). Tekonivelleikkaukseen päädytään, jos koiralla on voimakkaat kliiniset oireet konservatiivihoidosta huolimatta tai vakavat nivelrikkomuutokset (Olmstead ym. 1983, Guerreiro ja Montavon 2009). Potilaan jatkohoito, kuten lääkkeiden antaminen, painonhallinta ja fysioterapia, tulee olla toteutettavissa leikkauksen jälkeen ja omistajan sitouduttava niihin ennen päätöstä kirurgiasta (Vezzoni ja Peck 2017). Toimenpiteessä reisiluun pää ja kaula poistetaan ja tilalle asetetaan luun sisään poraamalla proteesi, jonka päässä on reisiluun päätä

muistuttava pallonivel. Lonkkamaljan luista pohjaa tasoitetaan ja siihen asennetaan proteesin toinen osa, joka toimii lonkkamaljana (Vezzoni ja Peck 2017). Komplikaatioihin kuuluvat esimerkiksi reisiluun murtuminen, sementin irtoaminen, proteesin väärä koko tai infektiot leikkausalueella (Vezzoni ym. 2015). Lonkan tekonivelleikkauksien pitkäaikaisennusteesta koirilla ei ole riittävästi tutkittua tietoa. Kirurgisista toimenpiteistä tekonivelleikkauksella on kuitenkin tämän hetkisen tiedon mukaan paras ennuste (Berg ja Budsberg 2014). Täydellinen liikuntakyvyn palautuminen proteesin asennuksen jälkeen ei ole suora oletus, vaikka se mahdollista onkin (Berg ja Budsberg 2014, Vezzoni ym. 2015). Tekonivelleikkausta pidetään hyvänä vaihtoehtona yksilölle, jolla ei ole muita sairaustiloja. Leikkauksen korkeat kustannukset asettavat kuitenkin omat rajoitteensa (Vezzoni ja Peck 2017). Reisiluun pään ja kaulan poistolle on samat indikaatiot ja edellytykset kuin tekonivelleikkaukselle, mutta heikkoutena pidetään jonkinasteista toiminnan menetystä jalassa (Duff ja Campbell 1977, Gendreau ja Cawley 1977). Pääsääntöisesti sitä on suositeltu alle 20 kg painaville koirille (Duff ja Campbell 1977, Gendreau ja Cawley 1977).

8 POHDINTA

Vain pieni osa monimutkaisesta lonkkaniveldysplasian geneettisestä taustasta ja perimmäisestä syystä on selvitetty. Kasvuhäiriö on monen geenin tai geeniryhmän säätelemä, joilla jokaisella on vain osittainen vaikutus tilan syntymisessä. Yksittäisissä roduissa kyseisen kasvuhäiriön korkea esiintyvyys on merkittävä haitta jalostuksessa, mutta lyhentää myös elinajan ennustetta yksilötasolla (Innes 2017, Smith ym. 2017).

Lonkkaniveldysplasian patofysiologiset mekanismit ovat tutkimuksista huolimatta osin tuntemattomia. Hidastunutta reisiluun pään kasvulinjan luutumista, lisääntyntä nivelnesteen määrää ja nivelen uudelleenmuotoutumista havaitaan ensimmäisissä vaiheissa (Riser 1975, Todhunter ym. 1997, Ginja ym. 2009). Tutkimuksissa ei ole selvitetty vielä, minkä vuoksi nivelen normaali kasvu häiriintyy. Luupiikkien muodostuminen, rustonalaisen luun tiivistyminen ja osittain myös nivelen uudelleenmuotoutuminen johtuvat nivelessä vallitsevasta nivelrikosta. Nämä eivät kuitenkaan selitä sairauden perimmäistä syytä. Ympäristötekijät eivät aiheuta lonkkanivedysplasiaa, mutta tutkimukset osoittavat, että sen vakavuuteen voidaan mahdollisesti vaikuttaa ympäristöä muokkaamalla. Ruokinnan rajoittaminen ja koiran pitäminen hoikassa tai normaalissa kuntoluokassa lievensi nivelrikon kehittymistä kontrolliryhmään verrattuna (Kealy ym. 2000). Ympäristötekijöillä on siis vaikutus sairauden lopullisessa ilmentymisessä, mutta ne eivät voi täysin ehkäistä kasvuhäiriöltä.

Lonkkaniveldysplasian esiintyvyydestä toteutetut tutkimukset tai kartoitukset ovat haasteellisia tulkittavia, sillä otoskoot ovat osassa olleet riittämättömiä tai ne on tehty vain muutamaa rotua tarkastellen (Paster ym. 2005, Ohlert ym. 2019). Tuloksissa oli suurta vaihtelua ja vain muutama julkaisu oli suurella ja riittävällä otoskoolla erilaisista tietokannoista (Rettenmaier ym. 2002, Witsberger ym. 2008). Tuloksia voi vääristää tietyssä määrin maantieteellinen rajoittuneisuus ja lonkkaniveldysplasiadiagnoosiin käytettyjen menetelmien vaihtelu. Maantieteellisiä eroja voi aiheuttaa myös omistajien aktiivisuus: tietyissä maissa lonkkanivelien kuvantaminen ja arkistointi on suositumpaa kuin toisissa.

Koirayksilön elämässä lonkkaniveldysplasian vakavuus vaikuttaa voimakkaasti elinajanennusteeseen ja elämänlaatuun. Vakavimmissa tapauksissa elämänlaatu voi heiketä merkittävästi jo kahden tai kolmen vuoden iässä nivelrikon aiheuttamien kipujen vuoksi. Nivelrikon hoito on konservatiivista ja osa yksilöistä vastaa siihenkin huonosti, jonka vuoksi

lonkkaniveldysplasiadiagnoosi olisi tärkeätä saada ennen vakavan nivelrikon kehittymistä (Moore ym. 2001, Bonnet ym. 2005). Tässä kirjallisuuskatsauksessa todettiin, että koiran kasvuiässä suoritettavat kirurgiset toimenpiteet voivat joissain tapauksissa vähentää nivelrikon vakavuutta tai kehittymistä, mutta paras ennuste tämän hetkisen tiedon mukaan kivuttomuuteen ja normaaliin liikuntakykyyn saavutetaan tekonivelleikkauksella (Da Vid ja Kasper 1991, Dueland ym. 2010a, Dueland ym. 2010b, Berg ja Budsberg 2014). Kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä on suositeltavaa kyseisen yksilön sterilisaatio- tai kastraatioleikkaus jalostuksesta poistamiseksi tai vähintään koiran siirtäminen EJ-rekisteriin (ei jalostukseen). Valitettavasti suurin osa koirista saa diagnoosin täysikasvuena. Syitä tälle voisivat mahdollisesti olla omistajan tiedostamattomuus koiran lievista oireista, kuvantamisen puute eläinlääkäriissä tai väärin kuvausmenetelmien suorittaminen. Lisää tutkimuksia tarvitaan, miksi kliiniset oireet vaihtelevat niin paljon iästä, rodusta, ruumiinkunnosta ja aktiivisuustasosta riippuen erityisesti nuorilla yksilöillä ennen nivelrikon sekundaarimuutoksia. Muutamia julkaisuja aiheesta on, mutta ne on suoritettu pienellä otoskoollla tai hyvin suppeasti eri rotujen edustajilla (Lopez ym. 2006, Ginja ym. 2009, Krontveit ym. 2010, Krontveit ym. 2012).

Viimeisen vuosikymmenen aikana on oltu toiveikkaita lonkkaniveldysplasian geneettisen taustan ratkaisemisessa. Geenitestin saaminen markkinoille on ollut jonkinasteinen tavoite, mutta viimeisimpien julkaisujen myötä tämä vaikuttaa mahdottomalta (Mikkola ym 2019a, Mikkola ym. 2019b). Polygeenisestä sairaudesta on vaikea tehdä ympäristön vaikutuksen vertailua, sillä yksilöillä on kuitenkin erilainen perimä keskenään. Näin ei oikeastaan tiedetä, onko eron aiheuttanut ympäristö vai geneettinen eroavaisuus. Tällä hetkellä on yhdistetty joitakin geenimuotoja lonkkaniveldysplasiaan (Chase ym. 2005, Mikkola ym. 2019a, Mikkola ym. 2019b), mutta yksittäinen geenimuoto tai ne yhdessäkään eivät selitä kuin pienen osan sairauden ilmentymisestä. Tästä syystä yksittäisen perimän kohdan testaaminen geenitestillä ei tässä sairaudessa ole missään muodossa järkevää (Manz ym. 2017). On oltu toiveikkaita, että genomiseulonasta eli genotyyppauksesta saataisiin tukea yksilöiden valitsemiseen jalostuksessa. Ne koirat, jotka ilmentävät terveitä lonkkaniveljiä ja edustavat tiettyntyyppistä perimää, tulisivat valituksi jalostuksessa useammin kuin mahdollisesti huonompia lonkkaniveljiä periittävät yksilöt. Genotyyppauksella saataisiin tieto lonkkanivelien tilanteesta ja lisäksi perimästä jo ennen kahden vuoden ikää. Taustatyö vie kuitenkin vielä useita vuosia – jopa kymmeniä.

Lonkkaniveldysplasian geneettistä taustaa selvittävässä julkaisuissa erityisiä haasteita tulkinassa tuottavat näytteiden vähyys ja tutkimusten rajoittuminen tiettyihin rotuihin tai maantieteellisiin

populaatioihin (Leppänen ym. 2000, Friedenbergy ym. 2011, Lewis ym. 2013, Bartolomé ym. 2015). Joidenkin rotujen sisällä on edelleen jakauduttu erilaisiin linjoihin käyttötarkoitusten tai yksittäisen uroksen liikakäytön vuoksi, jolloin perimän erilaisuus voi olla näistä eikä itse lonkkaniveldysplasiasta johtuvaa (Smith ym. 2017). Tällä hetkellä koko genomien sekvensointi on vielä suhteellisen kallista ja tutkimuksiin tarvittaisiin suuria otoskokoja, jolloin riittävän rahoituksen saaminen voi olla ongelmallista.

Suomessa rotujärjestöt ja -yhdistykset suunnittelevat jokaiselle rodulle jalostuksen tavoiteohjelman (JTO), jonka tarkoitus on sisältää jalostustavoitteet sekä terveystarkastukset ja esimerkiksi jälkeläisten enimmäismäärät (Suomen Kennelliitto 2020). Kennelliiton jalostustieteellinen toimikunta antaa ohjeita ja neuvoja tavoiteohjelman tekoon sekä käsittelee ja hyväksyy laaditut ohjelmat. Jalostuksen tavoiteohjelmaan on suositeltavaa laatia perinnöllisten vikojen ja sairauksien vastustamisohjelma (PEVISA), mutta tällä hetkellä se on vapaaehtoista (Suomen Kennelliitto 2020). Tarvittaessa voidaan myös lonkkaniveliä osalta laatia vähimmäisvaatimus jalostukseen käytettävälle yksilölle. Esimerkiksi englanninbulldogeissa lonkkaniveldysplasian esiintyvyys on suuri, mutta kyseisessä rodussa lonkkanivelistä ei ole vähimmäisvaatimuksia JTO:ssa. Suomen Kennelliiton jalostustietojärjestelmästä saatujen tietojen mukaan viimeisen kuuden vuoden aikana englanninbulldogeista lonkkanivellausunnon on saanut 27 koiraa, joista yhdelle on lausuttu FCI-arvostelulla terveet lonkat. Kuuden vuoden aikana pentuja on kuitenkin rekisteröity järjestelmään hieman alle 850 (Suomen Kennelliitto 2020). Jalostustietojärjestelmän mukaan myös newfoundlandinkoirista useana vuonna 30 – 50 % kuvatuista koirista on ollut sairaita eikä tässä rodussa ole vähimmäisvaatimusta JTO:ssa lonkkanivellausunnolle (Suomen Kennelliitto 2020).

Tietyissä roduissa lonkkaniveldysplasian tilanne on huono korkean esiintyvyyden vuoksi (Witsberger ym. 2008, Genevois ym. 2008, Smith ym. 2017). Harmillisen usein on käynyt niin, että ongelma on todettu siinä vaiheessa, kun suurin osa rodun yksilöistä on sairaita. Jos näissä roduissa suoritettaisiin voimakasta valintaa valitsemalla terveet yksilöt vain jalostukseen, kärsii muu perimän monimuotoisuus merkittävästi. Lonkkaniveldysplasian osalta se voi olla hyödyllistä, mutta muiden sairauksien osalta ei. Samaperintäisyys lisääntyy, mitä enemmän karsitaan yksilöitä pois jalostuksesta. Joidenkin rotujen kohdalla roturisteytykset saattavat olla ainoa järkevä vaihtoehto. Rodusta riippuen myös rotuyhdistysten oma halukkuus rodun

terveyden edistämiseksi vaikuttaa voimakkaasti tilanteeseen: aloite sairauksien vastustamisohjelmien (PEVISA) laatimiseen täytyy tulla yhdistykseltä itseltään.

Muutama tutkimus jalostusvalinnan vaikutuksesta lonkkaniveldysplasian esiintyvyyteen on julkaistu (Leppänen ym. 2000, Zhang ym. 2009, Stock ja Distl 2010). Näissä pohdittiin, kuinka tehokasta omistajien tai kasvattajien tekemä valinta on, sillä järjestelmällisestä valinnasta ei ole tietoa. Ei myöskään ole tietoa siitä, kuinka moni käyttää lonkkaniveltulosta valinnan perusteena ja kuinka moni ei. Osalle roduista jalostusohjelmat ja rekisteröimisen edellyttämät vaatimukset asettavat jonkinlaiset rajat lonkkanivellausuntojen tekemiselle ja jalostukselle. Suomessa Kennelliitto on alkanut laskea lonkkanivelien osalta laskennallista jalostusarvoa. Tämän tulisi kuvata paremmin mahdollista periytyvyyttä, mutta jalostusarvojen laskeminen vaatii riittävää tietoa rodun yleisestä lonkkaniveltilanteesta (riittävästi tehtyjä lonkkanivellausuntoja rodun sisällä). Laskennallisen jalostusarvon käyttäminen on todettu paremmaksi vaihtoehdoksi kuin pelkkien yksittäisten lonkkanivellausuntojen (Stock ja Distl 2010, Lewis ym. 2013, Sánchez-Molano ym. 2014, Oberbauer ym. 2017). Ei ole tietoa siitä, kuinka moni kasvattaja tai koiran omistaja osaa tulkita jalostusarvoja tai käyttää niitä jalostuksessaan.

Kliinisessä ontumatutkimuksessa rajoittavina tekijöinä pidetään oireiden vaihtelevuutta ja sitä etteivät radiologiset löydökset aina korreloi kliinisten oireiden kanssa (Riser 1975, Ginja ym. 2009, Smith ym. 2012). Ortolanin koetta pidettiin aiemmin hyvin luotettavana indikaattorina tulevaisuudessa kehittyvästä nivelrikosta, mutta useissa julkaisuissa on kiistelty sen täsmällisyydestä (Barr ym. 1987, Puerto ym. 1999, Adams ym. 1998, Adams ym. 2000). Osassa tutkimuksista saatiin seulottua Ortolanin kokeella vain terveet tai täysin dysplastiset lonkat. Myös erityisen nuorille yksilöille tehtynä taivutuskokeessa voi tulla virheitä tulkinnessa (Adams ym. 1998). Yksi syy voi olla vielä kehittymätön ja rustoinen lonkkamaljan reuna. Ortolanin koe on subjektiivinen testi, jonka vuoksi virheiden mahdollisuus kasvaa. Nivelrikon sekundaarimuutoksien on todettu myös haittaavan Ortolanin kokeen luotettavuutta, joka tuo omat rajoituksensa testin tekemiseen yli kahden vuoden ikäisille koirille (Barr ym. 1987, Puerto ym. 1999).

Kuten useat tieteelliset julkaisut todistavat, eivät koirien röntgenkuvat lonkkien ääriojennuksessa ole tarpeeksi täsmällinen arviointimenetelmä lonkkaniveldysplasian diagnostiikassa tai periytyvyyden arvioimisessa (Genevois ym. 2007, Leppänen ym. 2000, Verhoeven ym. 2009, Zhang ym. 2009, Powers ym. 2010, Gaspar ym. 2016, Broeckx ym.

2018). Biomekaanisten vaikutusten vuoksi ääriojennuskuvat voivat peittää koiran todellista lonkkaniveliä löysyyttä (Heyman ym. 1993). Silti, ympäri maailman, lonkkaniveliä arvioimiseen käytetään juuri ääriojennuskuvia. Tutkimukset osoittavat, että nivelrikon arvioimiseen ääriojennuksessa otetut röntgenkuvat soveltuvat hyvin (Mayhew ym. 2002, Sbazzo ym. 2007). Nivelrikon kehittyminen sairauden myöhemmässä vaiheessa aiheuttaa kuitenkin ongelmia arvioimisen ajankohdassa. Erityisesti yhden ja kahden ikävuoden välillä tehty diagnoosi vaihteli merkittävästi (Smith ym. 2012). Erot arviointimenetelmissä ja tulkitsijoiden määrässä vaikuttavat myös koirien saamiin lausuntoihin. Esimerkiksi Suomessa lonkkanivellausuntoja lausuu vain muutama ihminen, mutta Saksassa vastaava määrä on tuhansia. Tuloksin osuus lisääntyy ja harhojen määrä kasvaa, mitä enemmän lausujia käytetään arvostelussa.

Jatkossa olisi erittäin suositeltavaa ottaa nykyisen ääriojennuskuvauksen rinnalle jokin lonkkaniveliä loitontava kuvantamismenetelmä. Erityisesti lievistä tai kohtalaisista lonkkaniveldysplasiasta kärsivät yksilöt voivat jäädä diagnosoimatta ääriojennuskuvista (Gaspar ym. 2016). PennHIP-menetelmän rajoitteena on sidonnaisuus sen kehittämään organisaatioon: vain sertifioidut ja koulutetut eläinlääkärit saavat ottaa kyseisen menetelmän kuvia. PennHIP-menetelmän rinnalle on kehitetty Vezzonin muunneltu loitonnustekniikka, joka voisi olla hyvä vaihtoehto vakiinnuttaa esimerkiksi Suomessa. Yhdysvalloissa PennHIP-menetelmä on varsin yleinen, mutta muualla maailmassa se ei ole vielä rutiinikäytössä. Praktikkoeläinlääkärien, kasvattajien ja jalostusasiantuntijoiden tietämättömyys täsmällisimmistä kuvantamistavoista voi olla yksi syy (Broeckx ym. 2018). Nykyisten ääriojennuskuvien suosio voi johtua myös niiden käytännön suorittamisen yksinkertaisuudesta, sillä lausuntoihin tarvitaan vain yksi onnistunut röntgenkuva. Loitonnuskuvien toteuttaminen vaatii harjoittelua ja useamman kuvan, jonka vuoksi niiden suosio ei ole mahdollisesti tästä syystä lisääntynyt. Vezzonin muunnellun loitonnustekniikan toistettavuudesta on kuitenkin hyviä alustavia tuloksia (Bertal ym. 2018, Bertal ym. 2019). Menetelmässä mitattavasta väljyysindeksistä ei ole vielä yhtä laajoja tutkimuksia kuin distraktioindeksistä, mutta mittaus tapa on lähes identtinen. Lisää tutkimuksia kuitenkin tarvitaan väljyysindeksin periytyvyydestä ja mahdollisesta vaihtelusta iän myötä.

Lonkkaniveliä loitontavat kuvaustekniikat ovat tutkimusten perusteella luotettavimpia täysikasvuisten, mutta myös kasvavan koiran lonkkaniveldysplasian arvioimiseen (Mayhew ym. 2002, Runge ym. 2010, Smith ym. 2012). Tämän kirjallisuuskatsauksen pohjalta on perusteltua vakiinnuttaa ääriojennuskuvauksen rinnalle jokin lonkkaniveliä loitontava

kuvantamismenetelmä. Lisää tutkimustietoa tarvitaan kuitenkin luotettavimmasta koirien lonkkaniveliä kuvantamisesta, genetiikasta sekä ympäristötekijöiden vaikutuksesta sairauden ilmentymiseen ja vakavuusasteeseen.

9 KIITOKSET

Haluan kiittää erityisesti ohjaajaani Ella Söderlundia (ELL, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri, kliininen opettaja) kannustavasta ohjauksesta ja nopeasta avusta aina, kun sitä tarvitsin. Iloinen ja kannustava asenteesi saa minut tulevaisuudessakin jatkamaan perehtymistä ortopediaan. Haluan kiittää työn johtajaani Outi Vapaavuorea (Pieneläinkirurgian professori) myös ohjauksesta.

Haluan kiittää Suomen Kennelliittoa avustuksesta ja Lea Mikkolaa (MMM, jalostusagronomi) sekä ystäviäni, jotka auttoivat kirjoitusprosessissani.

10 LÄHDELUETTELO

Abiola O, Angel JM, Avner P, Bachmanov AA, Belknap JK, Bennett B ym. The nature and identification of quantitative trait loci: a community's view. *Nat Rev Genet* 2003, 4(11): 911–916. doi: 10.1038/nrg1206

Adams W, Duleand R, Meinen J, O'Brien R, Giuliano E, Nordheim E. Early Detection of Canine Hip Dysplasia: Comparison of Two Palpation and Five Radiographic Methods. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998, 34:339–347.

Adams W, Dueland R, Daniels R, Fialkowski J, Nordheim E. Comparison of two palpation and three ultrasound methods of early detection of mild to moderate canine hip dysplasia. *Vet Radiol Ultrasound* 2000, 41:484–490.

Al-Haboubi HA, Zeitlin IJ. A method for the simultaneous and continuous monitoring of vascular tone and protein leakage in the synovium. A method for the simultaneous and continuous monitoring of vascular tone and protein leakage in the synovium. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1992, 28:91–98.

AAFCO – Association of American Feed Control Officials. Official publication of the Association American Feed Control Officials. Oxford, AAFCO 2010.

Andren L. Instability of the pubic symphysis and congenital dislocation of the hip in newborns: The possible aetiologic role of maternal hormones. *Acta Radiol* 1960, 54:123.

Bardens JW, Hardwick H. New observation on the diagnosis and cause of hip dysplasia. *Vet Med Small Animal Clin* 1968, 63:238–245.

Barlow T. Early diagnosis and treatment of congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 1962, 44:292–301.

Barr A, Denny H, Gibbs C. Clinical hip dysplasia in growing dogs: long- term results of conservative management. *J Small Anim Pract* 1987, 28:243–252.

Bartolomé N, Segarra S, Artieda M, Francino O, Sánchez E, Szczypiorska M ym. A Genetic Predictive Model for Canine Hip Dysplasia: Integration of Genome Wide Association Study (GWAS) and Candidate Gene Approaches. PLoS ONE 2015, 13: e0122558. doi:10.1371/journal.pone.0122558.

Belanger J, Bellumori T, Bannasch D, Famula T, Oberbauer A. Correlation of neuter status and expression of heritable disorders. Canine Genet Epidemiol 2017, 4:6. doi: 10.1186/s40575-017-0044-6.

Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, Van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. Brit Med J 2005, 64:1263–1267.

Bennett RL, DeCamp CE, Flo GL, Hauptman JG, Stajich M. Kinematic gait analysis in dogs with hip dysplasia. Am J Vet Res 1996, 57:966–971.

Beraud R, Moreau M, Lussier B. Effect of Exercise on Kinetic Gait Analysis of Dogs Afflicted by Osteoarthritis. Vet Comp Orthop Traumatol 2010, 23:87–92.

Bergh M, Budberg S. A systematic review of the literature describing the efficacy of surgical treatments for canine hip dysplasia (1948–2012). Vet Surg 2014, 43:501–506.

Bertal M, Vezzoni A, Houdellier B, Bogaerts E, Stock E, Polis I ym. Measurements of the Laxity Index on Stress Radiographs Performed with the Vezzoni- Modified Badertscher Hip Distension Device. Vet Comp Orthop Traumatol 2018, 31:246–251.

Bertal M, De Rycke L, Vezzoni A, Polis I, Saunders JH, Broeckx BJ. Technical Repeatability and Reproducibility of the Stress Radiographs Performed with the Vezzoni- Modified Badertscher Hip Distension Device. Vet Comp Orthop Traumatol 2019, 32:67–72.

Bijlsma JWW, Berenbaum F, Lafeber FPJG. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011, 377:2115–2126.

Bonnett BN, Egenvall A, Hedhammar A, Olson P. Mortality in over 350,000 Insured Swedish dogs from 1995–2000: I. Breed-, Gender-, Age- and Cause-specific Rates. *Acta Vet Scand* 2005, 46:105–120.

British Veterinary Association/Kennel Club. Hip Dysplasia Scheme – Procedure Notes. Panel of Scrutineers as at 26 September 2018.

Broeckx B, Vezzoni A, Bogaerts E, Bertal M, Bosmans T, Stock E ym. Comparison of Three Methods to Quantify Laxity in the Canine Hip Joint. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2018, 31:23–29.

Brunet LJ, McMahon JA, McMahon AP, Harland RM. Noggin, cartilage morphogenesis, and joint formation in the mammalian skeleton. *Sci*. 1998; 280:1455–7.

Budsberg SC, Chambers JN, Lue SL . Prospective evaluation of ground reaction forces in dogs undergoing unilateral total hip replacement. *Am J Vet Res* 1996; 57:1781–1785.

Cardinet GH, Kass PH, Wallace LJ, Guffy MM. Association Between Pelvic Muscle Mass and Canine Hip Dysplasia. *J Am Vet Med Assoc* 1997, 210:1466–1473.

Chalman J, Butler H. Coxofemoral joint laxity and the Ortolani sign. *J Am Anim Hosp Assoc* 1985, 21:671–676.

Chalmers H, Dykes N, Lust G, Farese J, Burton-Wurtser N, Williams A, Todhunter RJ. Assessment of bone mineral density of the femoral head in dogs with early osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2006, 67:796–800.

Chase K, Lawler D, Carrier D, Lark K. Genetic regulation of osteoarthritis: a QTL regulating cranial and caudal acetabular osteophyte formation in the hip joint of the dog (*Canis familiaris*). *Am J Med Genet A* 2005, 135:334–335.

Clements DN, Carter SD, Innes JF, Ollier WER. Genetic basis of secondary osteoarthritis in dogs with joint dysplasia. *Am J Vet Res* 2006, 67:909–918.

Clements DN, Short AD, Barnes A, Kennedy LJ, Ferguson JF, Butterworth SJ ym. A Candidate Gene Study of Canine Joint Diseases. *J Hered* 2010, 101:54-60.

Comblain F, Serisier S, Barthelemy N, Balligand M, Henrotin Y. Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014. *J Vet Pharmacol Therap* 2015, 39:1–15.

Comhaire FH, Snaps F. Comparison of two canine registry databases on the prevalence of hip dysplasia by breed and the relationship of dysplasia with body weight and height. *Am J Vet Res* 2008, 232:330–333.

Corfield G, Read R, Eastley K, Richardson J, Robertson I, Day R. Assesment of the hip reduction angle for predicting osteoarthritis of the hip in the Labrador Retriever. *Aust Vet J* 2007, 85:212–216.

Crook T, McGowan C, Pead M. Effect of passive stretching on the range of motion of osteoarthritic joints in 10 labrador retrievers. *Vet Rec* 2007, 160:545–547.

Dahlberg J, Fitch G, Evans RB, McClure SR, Conzemius M. The evaluation of extracorporeal shockwave therapy in naturally occurring osteoarthritis of the stifle joint in dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2005, 18:147–152.

D' Altilio M, Peal A, Alvey M, Simms C, Curtsinger A, Gupta RC ym. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type II collagen singly or in combination with glucosamine and chondroitin in arthritic dogs. *Tox Mech Meth* 2007, 17:189–196.

D' Amico L, Xie L, Abell L, Brown K, Lopez M. Relationships of hip joint volume ratios with degrees of joint laxity and degenerative disease from youth to maturity in a canine population predisposed to hip joint osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2011, 72:376–383.

Da Vid T, Kasper M. Triple pelvic osteotomy (TPO) with axial acetabular rotation in canine hip dysplasia. *Wein Tierarzt Monat* 1991, 78:49–63.

Dueland R, Adams W, Flalkowski B, Patricelli A, Mathews K, Nordheim E. Effects of pubic symphysiodesis in dysplastic puppies. *Vet Surg* 2001, 30:201–217.

Dueland R, Adams W, Patricelli A, Linn K, Crump P. Canine hip dysplasia treated by juvenile pubic symphysiodesis. Part I: Two year results of computed tomography and distraction index. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2010a, 23:306–317.

Dueland R, Patricelli A, Adams W, Linn K, Crump P. Canine hip dysplasia treated by juvenile pubic symphysiodesis. Part II: Two year clinical results. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2010b, 23:318–325.

Duff R, Campbell JR. Long term results of excision arthroplasty of the canine hip. *Vet Rec* 1977, 101:181–184.

EPNa 767/2009. Euroopan parlamentin ja Neuvoston asetukset (EY) N:o 767/2009, rehun markkinoille saattamisesta ja käytöstä. *OJ L* 229, 1.9.2009:1–28.

<https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2009/767/oj>, haettu 4.4.2020.

Evans RH ja de Lahunta A. *Arthrology & The Muscular System*. Teoksessa: Evans RH ja de Lahunta A *Miller's Anatomy of the dog*. 4. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2013. 176–177 ja 254–276.

Falconer D, Mackay T. *Introduction to quantitative genetics*. 4. p. Pearson 1996. 82–86.

Farese JP, Todhunter RJ, Lust G, Williams AJ, Dykes NL. Dorsolateral Subluxation of Hip Joints in Dogs Measured in a Weight-Bearing Position With Radiography and Computed Tomography. *Vet Surg* 1998, 27:393–405.

FCI Requirements for Official Hip Dysplasia Screening. Based on notes of the FCI – workshop on Hip Dysplasia Copenhagen, DK 2006: 18 March.

Fischer A, Flöck A, Tellhelm B, Failing K, Kramer M, Thiel C. Static and dynamic ultrasonography for the early diagnosis of canine hip dysplasia. *J Small Anim Pract* 2010, 51:582–588.

Flückiger MA, Friedrich GA, Binder H. A Radiographic Stress Technique for Evaluation of Coxofemoral Joint Laxity in Dogs. *Vet Surg* 1999, 28:1–9.

Friedenberg S, Zhu L, Zhang Z, Foels W, Schweitzer P, Wang W ym. Evaluation of a fibrillin 2 gene haplotype associated with hip dysplasia and incipient osteoarthritis in dogs. *Am J Vet Res* 2011, 72: 530–540.

Fujita Y, Hara Y, Nezu Y, Schulz KS, Tagawa M. Proinflammatory Cytokine Activities, Matrix Metalloproteinase3 Activity, and Sulfated Glycosaminoglycan Content in Synovial Fluid of Dogs with Naturally Acquired Cranial Cruciate Ligament Rupture. *Vet Surg* 2006, 35:369–376.

Gaspar AR, Hayes G, Ginja C, Ginja MM, Todhunter RJ. The Norberg angle is not an accurate predictor of canine hip conformation based on the distraction index and the dorsolateral subluxation score. *Prev Vet Med* 2016, 135:47–52.

Gatineau M, Dupuis J, Beauregard G, Charette B, Breton L, Beauchamp G ym. Palpation and Dorsal Acetabular Rim Radiographic Projection for Early Detection of Canine Hip Dysplasia: A Prospective Study. *Vet Sur* 2012, 41:42–53.

Gendreau C, Cawley AJ. Excision of the femoral head and neck: the long term results of 35 operations. *J Am Anim Hosp Assoc* 1977, 13:605–608.

Genevois J, Cachon T, Fau D, Carozzo C, Viguier E, Collard F ym. Canine hip dysplasia radiographic screening. Prevalence of rotation of the pelvis along its length axis in 7,012 conventional hip extended radiographs. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2007, 20:296–298.

Genevois J, Remy D, Viguier E, Carozzo C, Collard F, Cachon T ym. Prevalence of hip dysplasia according to official radiographic screening, among 31 breeds of dogs in France. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2008, 21:21–24.

Ginja MD, Silvestre AM, Ferreira JA, Gonzalo-Orden JM, Orden MA, Melo-Pinto P, Llorens-Pena MP, Colaco J. Passive Hip Laxity in Estrela Mountain Dog--distraction Index, Heritability and Breeding Values. *Acta Vet Hung* 2008, 56:303–312.

Ginja MD, Ferreira A, Jesus S, Melo-Pinto P, Bulas-Cruz J, Orden M, San-Roman M, Llorens-Pena P, Gonzalo-Orden J. Comparison of clinical, radiographic, computed tomographic, and magnetic resonance imaging methods for early prediction of canine hip laxity and dysplasia. *Vet Radiol Ultrasound* 2009, 50:135–143.

Gold R, Gregor T, Huck J, McKelvie P, Smith G. Effects of osteoarthritis on radiographic measures of laxity and congruence in hip joints of Labrador Retrievers. *J Am Vet Med Assoc* 2009, 235:1549–1554.

Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann NY Acad Sci* 2010, 1192:230–237

Gong Y, Krakow D, Marcelino J, Wilkin D, Chitayat D, Babul-Hirji R ym. Heterozygous mutations in the gene encoding noggin affect human joint morphogenesis. *Nat Genet* 1999; 21:302–304.

Graf R. The diagnosis of congenital hip-joint dislocation by the ultrasonic Compound treatment. *Arch Orthop Trauma Surg* 1980, 97:117–133.

Grant ME, Prockop DJ. The biosynthesis of collagen 1. *N Engl J Med* 1972, 286:194–199.

Greshake R, Ackerman N. Ultrasound evaluation of the coxofemoral joints of the canine neonate. *Vet Radiol Ultrasound* 1992, 33:99–104.

Grynpas MD, Gahunia HK, Yuan J, Pritzker KP, Hartmann D, Tupy JH. Analysis of collagens solubilized from cartilage of normal and spontaneously osteoarthritic rhesus monkeys. *Osteoarthritis Cartilage* 1994, 2:227–234.

Guerreo TG, Montavon PM. Zurich cementless total hip replacement: retrospective evaluation of 2nd generation implants in 60 dogs. *Vet Surg* 2009, 38:70–80.

Gupta PA, Putnam E, Carmical S, Kaitila I, Steinmann B, Child A ym. Ten novel FBN2 mutations in congenital contractural arachnodactyly: delineation of the molecular pathogenesis and clinical phenotype. *Hum Mu-tat* 2002, 19:39–48.

Gupta RC, Canerdy TD, Lindley J, Konemann M, Minniear J, Carroll BA ym. Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (UC-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. *J Anim Phys Anim Nutr* 2012, 96:770–777.

Handford PA. Fibrillin-1, a calcium binding protein of extracellular matrix. *Biochim Biophys Acta* 2000, 1498:84–90.

Hara Y, Harada Y, Fujita Y, Taoda T, Nezu Y, Yamaguchi S ym. Changes of Hip Joint Congruity After Triple Pelvic Osteotomy in the Dog With Hip Dysplasia. *J Vet Med Sci* 2002, 64:933–936.

Hassinger KA, Smith GK, Conzemius G, Saunders HM, Hill CM, Gregor TP. Effect of the Oestrus Cycle on Coxofemoral Joint Laxity. *Vet Comp Orthop Traumatol* 1997, 10:69–74.

Havdrup T, Hulth A, Telhag H. The Subchondral Bone in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis of the Knee: A Histological and Microradiographical Study. *Acta Orthop Scand* 2009, 47:345–350.

Hazewinkel HA, Goedgebuurg SA, Poulos PW, Wolvekamp WTC. Influences of chronic calcium excess on the skeletal development of growing Great Danes. *J Am Anim Hosp Assoc* 1985, 21:377–391.

Hazewinkel HA, Van den Brom WE, Van 'T Klooster AT, Voorhout G, Van Wees A. Calcium metabolism in Great Dane dogs fed diets with various calcium and phosphorus levels. *J Nutr* 1991, 121:S99–S106.

Heyman S, Smith G, Cofone M. Biomechanical study of the effect of coxofemoral positioning on passive hip joint laxity in dogs. *Am J Vet Res* 1993, 54:210–215.

Hielm-Björkman A, Roine J, Elo K, Lappalainen A, Junnila J, Laitinen-Vapaavuori O. An un-commissioned randomized, placebo-controlled double-blind study to test the effect of deep sea fish oil as a pain reliever for dogs suffering from canine OA. *BMC Vet Res* 2012, 8:1–13.

Hohn RB, Janes JM. Pelvic osteotomy in the treatment of canine hip dysplasia. *Clin Orthop* 1969, 62:70–78.

Holopainen S. The role of fibrillin 2 variant in four dog breeds. Pro gradu-tutkielma, Helsinki, Helsingin Yliopisto 2019. Saatavilla: Helsingin Yliopisto.

Impellizeri J, Tetrick M, Muir P. Effect of Weight Reduction on Clinical Signs of Lameness in Dogs With Hip Osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 2000, 216:1089–1091.

Innes JF. Chapter 68: Arthritis. Teoksessa: Johnston S ja Tobias K *Veterinary Surgery Small Animal*. 2. p. Elsevier, St. Luis, Missouri, Yhdysvallat 2017. 1265–1299.

Janssens L, De Ridder M, Verhoeven G, Gielen I, Van Bree H. Comparing Norberg angle, linear femoral overlap and surface femoral overlap in radiographic assessment of the canine hip joint. *J Small Anim Pract* 2013, 55:135–138.

Janutta V, Hamann H, Distl O. Genetic and phenotypic trends in canine hip dysplasia in the German population of German shepherd dogs. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2008, 121:102–109.

Johnston SA. Osteoarthritis: joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Vet Clin N Am Small Anim Pract* 1997, 27:699–723.

Kealy R, Monti K, Biery D, Helms R, Lust G, Olsson S, Smith GK. Effects of dietary electrolyte balance on subluxation of the femoral head in growing dogs. *Am J Vet Res* 1993, 54:555–562.

Kealy R, Lawler D, Ballam J, Lust G, Biery D, Smith GK, Mantz L. Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000, 217:1678–1680.

Krasuska M, Webb TL. How effective are interventions designed to help owners to change their behaviour so as to manage the weight of their companion dogs? A systematic review and meta-analysis. *Pre Vet Med* 2018, 159:40–50.

Krontveit R, Nødtvedt A, Sævik B, Ropstad E, Skogmo H, Trangerud C. A prospective study on Canine Hip Dysplasia and growth in a cohort of four large breeds in Norway (1998–2001). *Pre Vet Med* 2010, 97:252–263.

Krontveit R, Nødtvedt A, Sævik B, Ropstad E, Trangerud C. Housing- and exercise-related risk factors associated with the development of hip dysplasia as determined by radiographic evaluation in a prospective cohort of Newfoundlands, Labrador Retrievers, Leonbergers, and Irish Wolfhounds in Norway. *Am J Vet Res* 2012, 73: 838–846.

Lascelles BD, Gaynor JS, Smith ES, Roe SC, Marcellin-Little DJ, Davidson G ym. Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *J Vet Intern Med* 2008, 22:53–59.

Lattanzi R, Baruffaldi F, Zannoni C, Viceconti M. Specialised CT Scan Protocols for 3-D Pre-Operative Planning of Total Hip Replacement. *Med Eng Phys* 2004, 26:237–245.

Leighton E, Holle D, Biery D, Gregor T, McDonald-Lynch M, Wallace M ym. Genetic improvement of hip-extended scores in 3 breeds of guide dogs using estimated breeding values: Notable progress but more improvement is needed. *PLoS One*. 2019, 14(2): e0212544. doi:10.1371/journal.pone.0212544

Leppänen M, Saloniemi H. Controlling canine hip dysplasia in Finland. *Prev Vet Med* 1999, 42:121–131.

Leppänen M, Maki K, Juga J, Saloniemi H. Factors affecting hip dysplasia in German Shepherd dogs_ in Finland: efficacy of the current improvement programme. *J Small Anim Pract* 2000, 41:19–23.

Lewis T, Blott S, Woolliams J. Comparative analyses of genetic trends and prospects for selection against hip and elbow dysplasia in 15 UK dog breeds. *BMC Genet* 2013, 2;14:16. doi: 10.1186/1471-2156-14-16.

Liebich H, König H, Maierl J. Hindlimb or pelvis limb (membra pelvina). Teoksessa: König H ja Liebich H (toim.) *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals: Textbook and Colour Atlas*. 6. p. Schattauer GmbH, Stuttgart, Germany 2013. 197–207, 219 ja 228–230.

Lin CJ, Romanus B, Sutherland DH, Kaufman K, Campbell K, Wenger DR. Three-dimensional Characteristics of Cartilaginous and Bony Components of Dysplastic Hips in Children: Three-Dimensional Computed Tomography Quantitative Analysis. *J Pediatr Orthop* 1997, 17:152–157.

Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, Karlsson EK, Jaffe DB, Kamal M ym. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005, 438:803–819.

Lopez M, Quinn M, Markel M. Evaluation of gait kinetics in puppies with coxofemoral joint laxity. *Am J Vet Res*. 2006, 67:236–241.

Lust G, Summers BA. Early, asymptomatic stage of degenerative joint disease in canine hip joints. *Am J Vet Res* 1981, 42:1849–1855.

Lust G, Todhunter RJ, Erb HN. Comparison of three radiographic methods for the diagnosis of hip dysplasia in eight-month-old dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001, 219:1242–1246.

Madsen JS, Reimann I, Svalastoga E. Delayed ossification of the femoral head in dogs with hip dysplasia. *J Small Anim Pract* 1991, 32:351–354.

Madsen JS, Oxlund H, Svalastoga E, Schwarz P. Collagen type III:I composition in hip joints of dogs susceptible to hip dysplasia. *J Small Anim Pract* 1994, 35:625–628.

Manz E, Tellhelm B, Krawczak M. Prospective evaluation of a patented DNA test for canine hip dysplasia (CHD). *PLoS One* 2017, 12(8): e0182093. doi: 10.1371/journal.pone.0182093

Mayhew P, McKelvie P, Biery D, Shofer F, Smith GK. Evaluation of a radiographic caudolateral curvilinear osteophyte on the femoral neck and its relationship to degenerative joint disease and distraction index in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002, 220:472–476.

McCarthy G, O'Donovan J, Jones B, McAllister H, Seed M, Mooney C. Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet J* 2007, 174:54–61.

Mehler SJ, May LR, King C, Harris WS, Shah Z. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled evaluation of the effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on the clinical signs and erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid concentrations in dogs with osteoarthritis. *Prostagl Leukotr Essent Fat Acids (PLEFA)* 2016, 109:1–7.

Mikkola L, Holopainen S, Pessa-Morikawa T, Lappalainen AK, Hytönen MK, Lohi H ym. Genetic dissection of canine hip dysplasia phenotypes and osteoarthritis reveals three novel loci. *BMC Genomics* 2019a. doi: 10.1186/s12864-019-6422-6

Mikkola L, Holopainen S, Lappalainen AK, Pessa-Morikawa T, Augustine TJP, Arumilli M ym. Novel protective and risk loci in hip dysplasia in German Shepherds. *PLoS Genetics* 2019b. doi:10.6084/m9.figshare.8231456

Mlacnik E, Bockstahler BA, Müller M, Tetrack MA, Nap RC, Zentek J. Effects of caloric restriction and a moderate or intense physiotherapy program for treatment of lameness in overweight dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 2006, 229:1756–1760.

Moore GE, Burkman KD, Carter MN, Peterson MR. Causes of death or reasons for euthanasia in military working dogs: 927 cases (1993-1996). *J Am Vet Med Assoc* 2001, 219:209–214.

Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Desnoyers M. Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 2003, 152:323–329.

Morgan JP. CANINE HIP DYSPLASIA: Significance of Early Bony Spurring. *Vet Radiol Ultrasound* 1987, 28:2–5.

Mäki K, Janss LLG, Groen AF, Liinamo A-E, Ojala M. An indication of major genes affecting hip and elbow dysplasia in four Finnish dog populations. *Heredity* 2004, 92:402–408.

Nap RC, Hazewinkel HA. Growth and skeletal development in the dog in relation to nutrition; a review. *Vet Q* 1994, 16:50–59.

NRC – National Research Council ad hoc Committee on Dog and Cat Nutrition. *Nutrient Requirements of Dogs and Cats*. Washington DC, National Academies Press 2006.

Oberbauer AM, Keller GG, Famula TR. Long-term genetic selection reduced prevalence of hip and elbow dysplasia in 60 dog breeds. *PLoS One* 2017, 12(2):e0172918. doi: 10.1371/journal.pone.0172918

OFA – Orthopedic Foundation of Animals. *Hip Dysplasia*. 2300 E Nifong Boulevard, Columbia, Missouri 2020.

Ohlert S, Geiser B, Flückiger M, Geissbühler U. Prevalence of Canine Hip Dysplasia in Switzerland Between 1995 and 2016—A Retrospective Study in 5 Common Large Breeds. *Front. Vet Sci* 2019, 6:378. doi: 10.3389/fvets.2019.00378

Olmstead ML, Hohn RB, Turner TM. A five-year study of 221 total hip replacements in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1983, 183:191–194.

Olson EJ, Carlson CS. *Bones, Joints, Tendons, and Ligaments*. Teoksessa: Zachary JF (toim.) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2017. 954–973 ja 1001–1002.

Ortolani M. Congenital hip dysplasia in the light of early and very early diagnosis. *Clin Orthop Relat Res* 1976, 119:6–10.

Paster ER, Lafond E, Biery DN, Iriye A, Gregor TP, Shofer FS ym. Estimates of prevalence of hip dysplasia in Golden Retrievers and Rottweilers and the influence of bias on published prevalence figures. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226:387–392.

Patricelli AJ, Dueland RT, Lu Y, Fialkowski JP, Mathews KG. Canine Pubic Symphysiodesis: Investigation of Electrocautery Dose Response by Histologic Examination and Temperature Measurement. *Vet Surg* 2001, 30:261–268.

Patricelli AJ, Dueland RT, Adams WM, Fialkowski JP, Linn KA, Nordheim EV. Juvenile Pubic Symphysiodesis in Dysplastic Puppies at 15 and 20 Weeks of Age. *Vet Surg* 2002, 31:435–444.

Payne-Johnson M, Becskei C, Chaudhry Y, Stegemann MR. Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Rec* 2015, 176:284.

Phavaphutanon J, Mateescu R, Tsai K, Schweitzer P, Corey E, Vernier-Singer M ym. Evaluation of quantitative trait loci for hip dysplasia in Labrador Retrievers. *Am J Vet Res* 2009, 70:1094–1101.

Pierce K, Bridges C. The Role of Estrogens in the Pathogenesis of Canine Hip Dysplasia. Metabolism of Exogenous-Estrogens. *J Small Anim Pract* 1967, 8:383–389.

Powers MY, Biery DN, Lawler DE, Evans RH, Shofer FS, Mayhew P ym. Use of the caudolateral curvilinear osteophyte as an early marker for future development of osteoarthritis associated with hip dysplasia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004, 225:233–237.

Powers MY, Martinez SA, Lincoln JD, Temple CJ, Arnaiz A. Prevalence of Cranial Cruciate Ligament Rupture in a Population of Dogs With Lameness Previously Attributed to Hip Dysplasia: 369 Cases (1994-2003). *J Am Vet Med Assoc* 2005, 227:1109–1111.

Powers MY, Karbe GT, Gregor TP, McKelvie P, Culp WT, Fordyce HH, Smith GK. Evaluation of the relationship between Orthopedic Foundation for Animals' hip joint scores and PennHIP distraction index values in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2010, 237:532–541.

Puerto DA, Smith GK, Gregor TP, LaFond E, Conzemius MG, Cabell LW ym. Relationships Between Results of the Ortolani Method of Hip Joint Palpation and Distraction Index, Norberg Angle, and Hip Score in Dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999, 214:497–501.

Reimann I, Vittas D, Nielsen SL, Svalastoga E. Lymphatic transport from normal and synovitic knees in rabbits. *Acta Orthop Scand* 1989, 60:185–187.

Rettenmaier J, Keller G, Lattimer J, Corley E, Ellersieck M. Prevalence of canine hip dysplasia in a veterinary teaching hospital population. *Vet Radiol Ultrasound* 2002, 43:313–318.

Richardson DC. The role of nutrition in canine hip dysplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992, 22:529–540.

Riser WH. Producing diagnostic pelvic radiographs for canine hip dysplasia. *J Am Vet Med Assoc* 1962, 141:600–603.

Riser WH, Shirer JF. Correlation Between Canine Hip Dysplasia and Pelvic Muscle Mass: A Study of 95 Dogs. *Am J Vet Res* 1967, 28:769–777.

Riser WH. The Dysplastic Hip Joint: Its Radiographic and Histologic Development. *Vet Pathol* 1975, 12:279–305.

Riser WH, Rhodes WH, Newton CD. Hip dysplasia: Theories of pathogenesis. Teoksessa: Newton CD ja Nunamaker DM *Textbook of small animal orthopedics*. JB Lippincott, Philadelphia 1985. 953–955.

Risler A, Klauer J, Keuler N, Adams W. Puppy line, metaphyseal sclerosis and caudolateral curvilinear and circumferential femoral head osteophytes in early detection of canine hip dysplasia. *Vet Radiol Ultrasound* 2009, 50:157–166.

Runge JJ, Kelly SP, Gregor TP, Kotwal S, Smith GK. Distraction Index as a Risk Factor for Osteoarthritis Associated With Hip Dysplasia in Four Large Dog Breeds. *J Small Anim Pract* 2010, 51:264–269.

Sallander M, Hedhammar Å, Trogen M. Diet, Exercise, and Weight as Risk Factors in Hip Dysplasia and Elbow Arthrosis in Labrador Retrievers. *J Nutr* 2006, 136:2050S–2052S.

Sánchez-Molano E, Woolliams JA, Blott SC, Wiener P. Assessing the impact of genomic selection against hip dysplasia in the Labrador Retriever dog. *J Anim Breed Genet* 2014, 131: 134–145.

Sanderson R, Beata C, Flipo R, Genevois J, Macias C, Tacke S, Vezzoni A, Innes J. Systematic Review of the Management of Canine Osteoarthritis. *Vet Rec* 2009, 164:418–424.

Sarierler M. Comparison of femoral inclination angle measurements in dysplastic and nondysplastic dogs of different breeds. *Acta Vet Hung* 2004, 52:245–252.

Sarierler M, Bellek C. Radiological evaluation of the relationship between caudolateral curvilinear osteophyte and joint laxity and degenerative joint disease associated with Canine Hip Dysplasia. *Vet Arhiv* 2017, 87:501–509.

Sastravaha A, Suwanna N, Sinthusingha C, Noosud J, Roongsitthichai A. Ameliorative effects of omega-3 concentrate in managing coxofemoral osteoarthritic pain in dogs. *Thai J Vet Med* 2016, 46:305–311.

Sbazo S, Biery D, Lawler D, Shofer F, Powers M, Kealy R ym. Evaluation of a circumferential femoral head osteophyte as an early indicator of osteoarthritis characteristic of canine hip dysplasia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2007, 231:889–892.

Schnelle G. Congenital subluxation of the coxofemoral joint in the dog. *Univ Pa Bull* 1937, 65:15–31.

Scott RM, Evans RH, Conzemius MG. Efficacy of an oral nutraceutical for the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2017, 5:318–323.

Silvestre AM, Ginja MM, Ferreira AJ, Colaço J. Comparison of estimates of hip dysplasia genetic parameters in Estrela Mountain Dog using linear and threshold models. *J Anim Sci* 2007, 85:1880–1884.

Skirving AP, Sims TJ, Bailey AJ. Congenital dislocation of the hip: a possible inborn error of collagen metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1984, 7:27–31.

Slocum B, Devine T. Pelvic osteotomy in the dog as treatment for hip dysplasia. *Semin Vet Med Surg* 1987, 2:107–116.

Slocum B, Slocum TD. Hip. Teoksessa: *Current Techniques in Small Animal Surgery*. Bojrab MJ (toim.) Williams ja Wilkins, Baltimore 1998. 1127–1185.

Smith GK, Gregor T, Rhodes W, Biery D. Coxofemoral joint laxity from distraction radiography and its contemporaneous and prospective correlation with laxity, subjective score, and evidence of degenerative joint disease from conventional hip-extended radiography in dogs. *Am J Vet Res* 1993, 7:1021–1042.

Smith GK, Popovitch CA, Gregor TP, Shofer FS. Evaluation of Risk Factors for Degenerative Joint Disease Associated With Hip Dysplasia in Dogs. *Am Vet Med Assoc* 1995, 206:642–647.

Smith GK, LaFond E, Heyman SJ, Cofone MA, Gregor TP. Biomechanical Characterization of Passive Laxity of the Hip Joint in Dogs. *J Vet Res* 1997, 58:1078–1082.

Smith GK, Mayhew PD, Kapatkin AS, McKelvie PJ, Shofer FS, Gregor TP. Evaluation of Risk Factors for Degenerative Joint Disease Associated With Hip Dysplasia in German Shepherd Dogs, Golden Retrievers, Labrador Retrievers, and Rottweilers. *Vet Med Assoc* 2001, 219:1719–1724.

Smith GK, Paster E, Powers M, Lawler D, Biery D, Shofer F ym. Lifelong Diet Restriction and Radiographic Evidence of Osteoarthritis of the Hip Joint in Dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006, 229:690–693.

Smith GK, Lawler D, Biery D, Powers M, Shofer F, Gregor T ym. Chronology of Hip Dysplasia Development in a Cohort of 48 Labrador Retrievers Followed for Life. *Vet Surg* 2012, 41:20–33.

Smith GK, Leighton E, Karbe G, McDonald-Lynch M. Chapter 58: Pathogenesis, Diagnosis, and Control of Canine Hip Dysplasia. Teoksessa: Johnston S ja Tobias K Veterinary Surgery Small Animal. 2. p. Elsevier, St. Luis, Missouri, Yhdysvallat 2017. 964–992.

Spain C, Scarlett J, Houpt K. Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs. J Am Vet Med Assoc 2004, 224:380–387.

Steinetz BG, Goldsmith LT, Lust G. Plasma relaxin levels in pregnant and lactating dogs. Bio Of Repro 1987, 37:719–725.

Stock KF, Distl O. Simulation study on the effects of excluding offspring information for genetic evaluation versus using genomic markers for selection in dog breeding. J Anim Breed Genet 2010, 127:42–52.

Stock KF, Klein S, Tellhelm B, Distl O. Genetic analyses of elbow and hip dysplasia in the German shepherd dog. J Anim Breed Genet 2011, 128:219–229.

Swainson SW, Conzemius MG, Riedesel EA, Smith GK, Riley CB. Effect of Pubic Symphysiodesis on Pelvic Development in the Skeletally Immature Greyhound. Vet Surg 2000, 29:178–190.

Söderlund E, Heikkilä H. Suun kautta annettavat nivelravinteet koiran nivelrikon hoidossa – kirjallisuuskatsaus. Suomen eläinlääkäril 2019, 125:407–413.

Tallroth K, Lepistö J. Computed Tomography Measurement of Acetabular Dimensions: Normal Values for Correction of Dysplasia. Acta Orthop 2006, 77:598–602.

Taroni M, Genevois JP, Viguier E, Carozzo C, Livet V, Baldinger A ym. Evolution of Radiographic Parameters of Canine Passive Hip Laxity at 4, 6 and 12 months: A Study of 306 Dogs. Vet Comp Orthop Traumatol 2018a, 31:321–326.

Taroni M, Genevois JP, Viguier E, Pillard P, Livet V, Cachon T ym. Comparison of Early Measurements of the Distraction Index, Norberg Angle on Distracted View and the Official Radiographic Evaluation of the Hips of 215 Dogs from Two Guide Dog Training Schools. Vet Comp Orthop Traumatol 2018b, 31:445–451.

Todhunter RJ, Zachos T, Gilbert R, Erb H, Williams A, Burton-Wurster N ym. Onset of epiphyseal mineralization and growth plate closure in radiographically normal and dysplastic Labrador retrievers. *J Am Vet Med Assoc* 1997, 210:1458–1462.

Todhunter RJ, Mateescu R, Lust G, Burton-Wurster N, Dykes N, Bliss S ym. Quantitative trait loci for hip dysplasia in a crossbreed canine pedigree. *Mam Gen* 2005, 16:720–730.

Todhunter RJ, Garrison S, Jordan J, Hunter L, Castelhana M, Ash K ym. Gene expression in hip soft tissues in incipient canine hip dysplasia and osteoarthritis. *J Orthop Res* 2019, 11:313–324.

Torres de la Riva G, Hart B, Farver T, Oberbauer A, Messam L, Willits N ym. Neutering Dogs: Effects on Joint Disorders and Cancers in Golden Retrievers. *PLoS ONE* 2013, 8(2): e55937. doi:10.1371/journal.pone.0055937

Trangerud C, Grøndalen J, Indrebø A, Tverdal A, Ropstad E, Moe L. A Longitudinal Study on Growth and Growth Variables in Dogs of Four Large Breeds Raised in Domestic Environments. *J Anim Sci* 2007, 85:76–83.

Vandeweerd JM, Coisson C, Clegg P, Pierson A, Hontoir F, Saegerman C ym. Systematic review of efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis. *J Vet Inter Med* 2012, 26:448–456.

Verhoeven G, Coopman F, Duchateau L, Bosmans T, Van Ryssen B, Van Bree H. Interobserver agreement on the assessability of standard ventrodorsal hip-extended radiographs and its effect on agreement in the diagnosis of canine hip dysplasia and on routine FCI scoring. *Vet Radiol Ultrasound* 2009, 50:259–263.

Vezzoni A, Peck JN. Chapter 59: Surgical Management of Hip Dysplasia. Teoksessa: Johnston S ja Tobias K *Veterinary Surgery Small Animal*. 2. p. Elsevier, St. Luis, Missouri, Yhdysvallat 2017. 992–1018.

Vezzoni A, Dravelli G, Vezzoni L, Lorenzi MDe, Corbari A, Cirila A ym. Comparison of Conservative Management and Juvenile Pubic Symphysiodesis in the Early Treatment of Canine Hip Dysplasia. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2008, 21:267–279.

Vezzoni A, Boiocchi S, Vezzoni L, Vanelli AB, Bronzo V. Double pelvic osteotomy for the treatment of hip dysplasia in young dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2010, 23:444–452.

Vezzoni L, Vezzoni A, Boudrieau RJ. Long-term outcome of Zurich cementless total hip arthroplasty in 439 cases. *Vet Surg* 2015, 44:921–929.

Wardlaw J, McLaughlin R. Chapter 57: Hip Luxation. Teoksessa: Johnston S ja Tobias K *Veterinary Surgery Small Animal*. 2. p. Elsevier, St. Luis, Missouri, Yhdysvallat 2017. 956–964.

Willis M. A review of the progress in canine hip dysplasia control in Britain. *J Am Vet Med Assoc* 1997, 210:1480–1482.

Witsberger T, Armando Villamil J, Schultz L, Hahn A, Cook J. Prevalence of and risk factors for hip dysplasia and cranial cruciate ligament deficiency in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2008, 232:1818–1824.

Wood J, Lakhani K, Rogers K. Heritability and epidemiology of canine hip-dysplasia score and its components in Labrador retrievers in the United Kingdom. *Prev Vet Med* 2002, 55:95–108.

Wright PJ, Mason TA. The usefulness of palpation of joint laxity in puppies as a predictor of hip dysplasia in a guide dog breeding programme. *J Small Anim Pract* 1977, 18:513–522.

Zhang Z, Zhu L, Sandler J, Friedenberg S, Egelhoff J, Williams A ym. Estimation of heritabilities, genetic correlations, and breeding values of four traits that collectively define hip dysplasia in dogs. *Am J Vet Res* 2009, 70:483–492.

Zhu L, Zhang Z, Friedenberg S, Jung S, Phavaphutanon J, Vernier-Singer M ym. The long (and winding) road to gene discovery for canine hip dysplasia. *The Vet Jour* 2009, 181:97–110.